

GZJ 10KV"7"

Wissenschaftliche Grundlagen und klinische Evidenz von Netz-Implantaten

•Chirurgische Klinik der RWTH Aachen

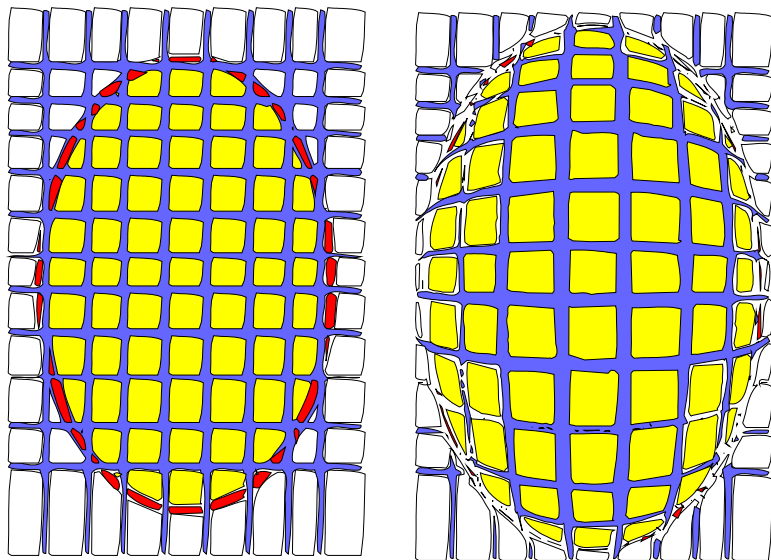


Suvretta 1994, in „Inguinal hernia repair“, page 182 – 194

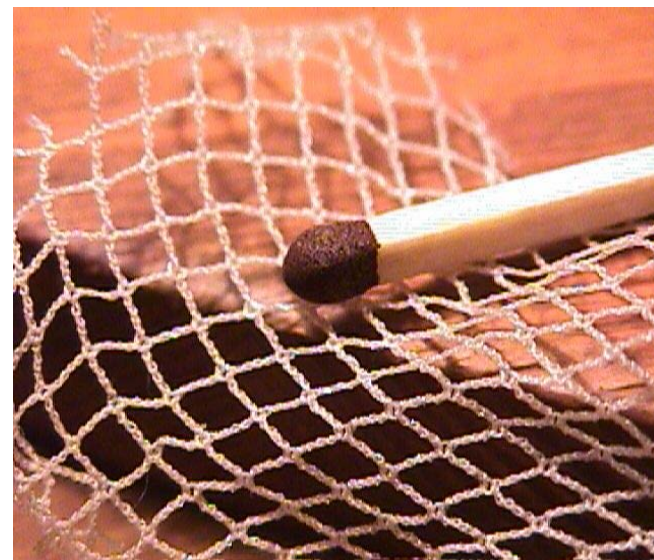
Meshes:

Experimental results and review of literature

(U.Klinge)



1994



1997



DEMANDS

surgery, anatomy

polymer, surface

DWI, ITMC, IKV

wound healing

genetic, IZKF, IM

mesh biology

*Molecular and
cellular reaction*

surgery, pathology

IZKF, microbiology,
Dermatology

textile structure

ITA, FEG

function

surgery, AIA, ITA

in-vivo

Animal experiment

attachments:

adhesion

anastomosis

Suture techniques

tissue engineering

Network research:

Mesh

- basics

- technique

- results

industrial realization

Clinical situation – Tissue response – Cellular response
Surgeon *Pathologist* *Internist*



„...daß eine Faszienreparation, die der zusätzlichen alloplastischen Verstärkung bedarf, unsachgemäß ausgeführt und besser mit festeren Nahtlagern wiederholt werden sollte.“

Schumpelick et al., Chirurg (1991) 62: 641-648

Heute Mesh-Verfahren als Standard zur Hernienreparation anerkannt !



Es ist egal, wie ein Loch verschlossen wird



So ganz egal ist es nicht, wie ein Loch verschlossen wird

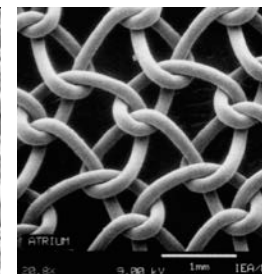
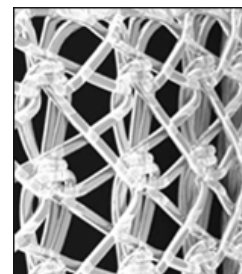
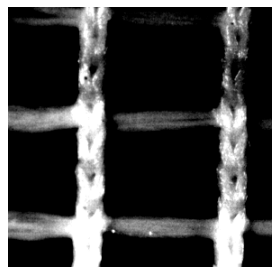
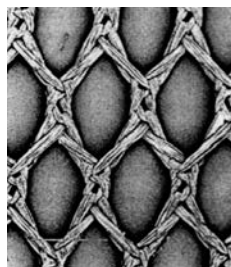
Inadequates Material für die Hernienreparation, weil

- Zu steif
- Paßt nicht durch einen Trokar
- Zu fest
- Wird nicht im Gewebe integriert
- Dürfte eine intensive Fremdkörperreaktion induzieren
- ***Gibt es nichts Besseres?***



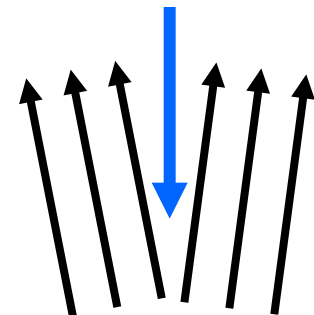
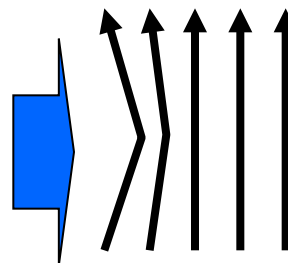
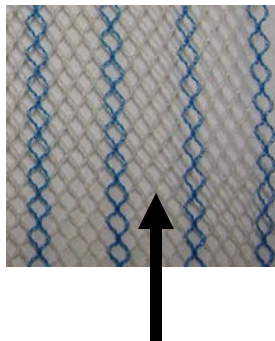
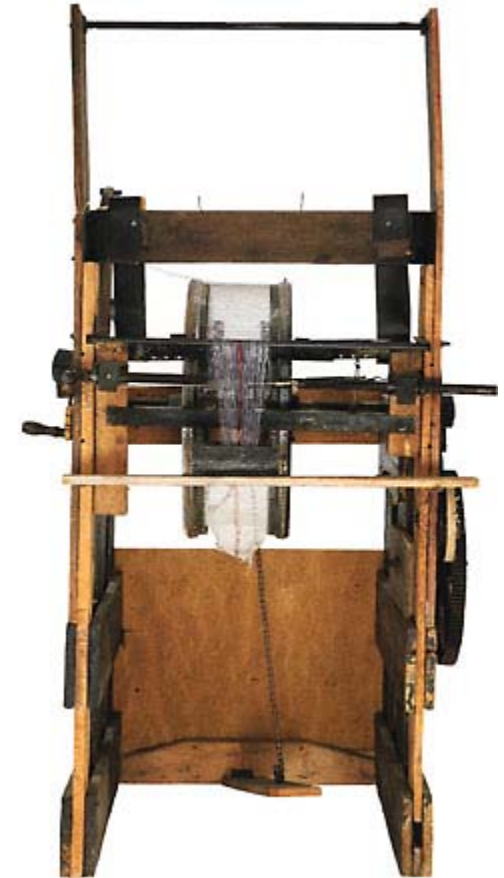
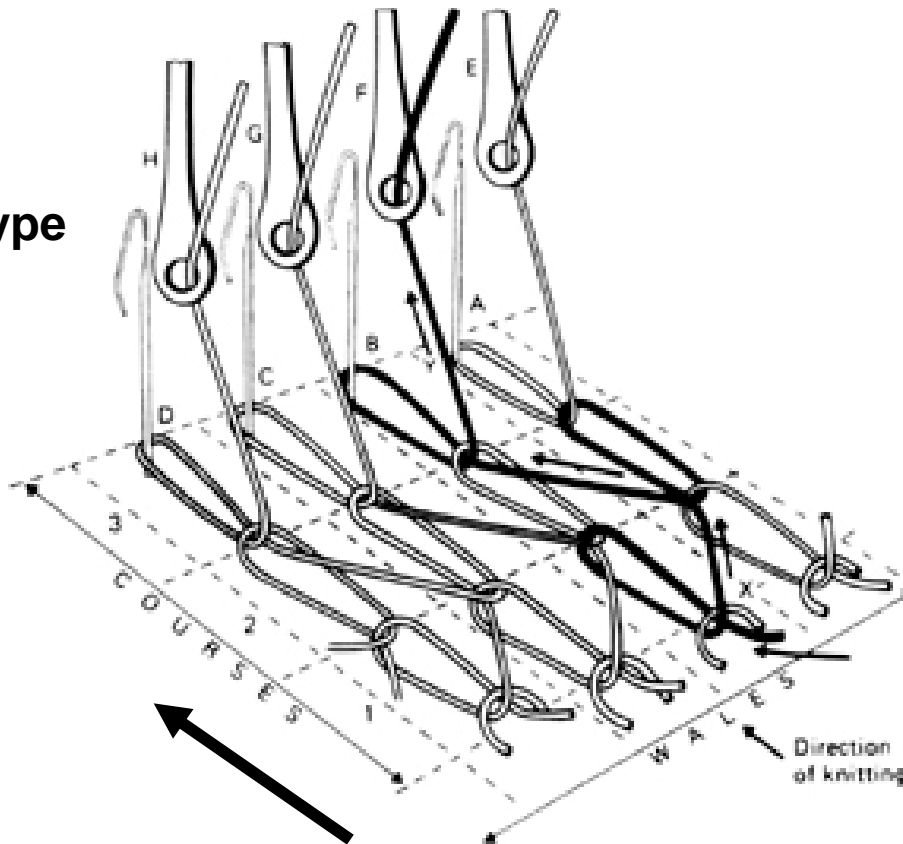
Textile Charakteristika von Meshes

Produktname	Mersilene	Parietex	Prolene	Marlex	
Flächengewicht	39,5	129,6	108,5	95,09	
Biegesteifigkeit	0,38	9,98	6,71	34,66	längs
	0,06	24,21	12,89	134,39	quer
Nahtausreißtest	15,2	68,5	57,0	57,2	längs
	15,5	55,4	74,6	55,8	quer
Weiterreißkraft	0,64	3,36	0,05	0,66	längs
	0,68	2,78	4,41	4,03	quer
Spannung r_kontakt	19,54	90,38	90,93	58,8	

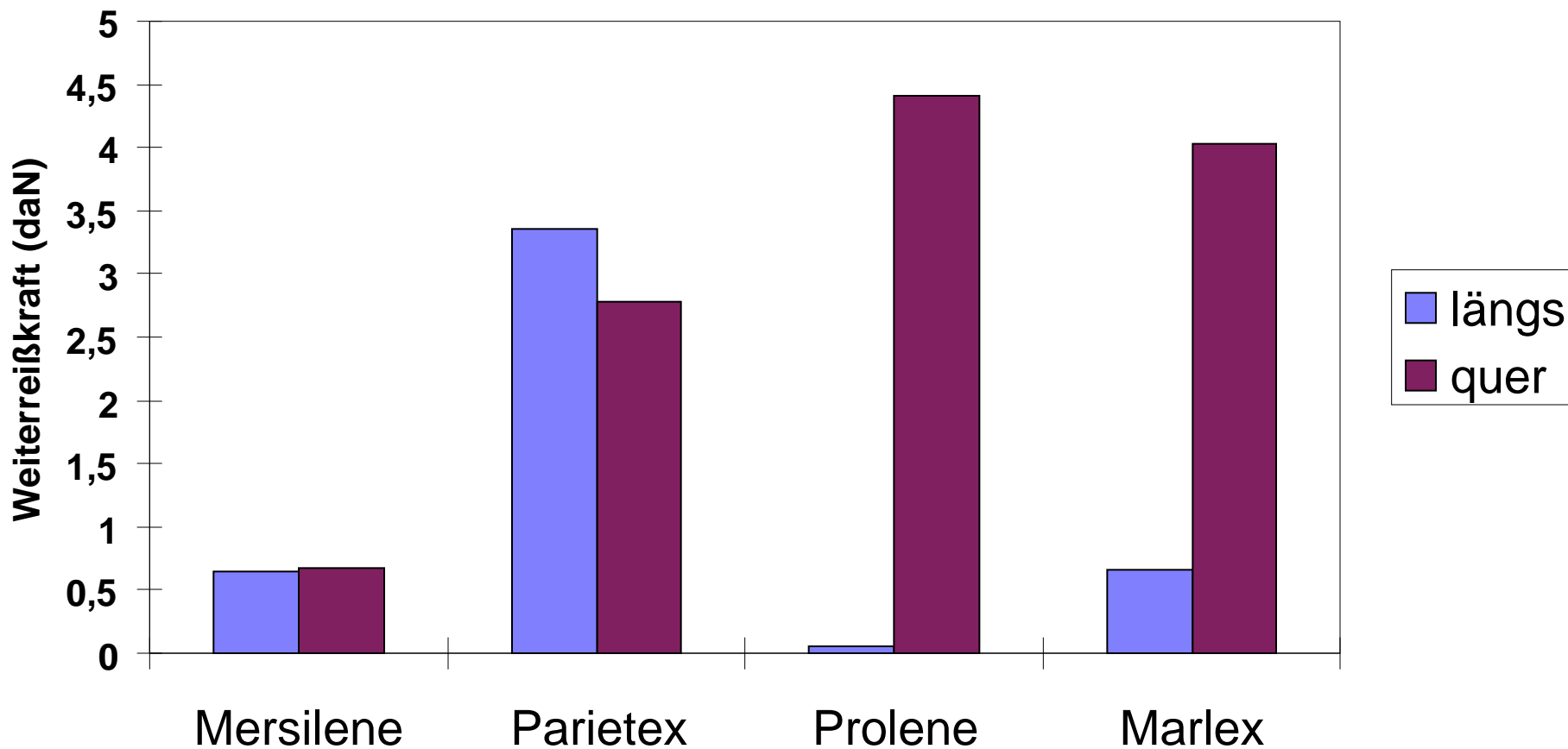


Textile Gewirke

Subsequent
tearing force
result from type
of weaves
=
resistance to
splitting !

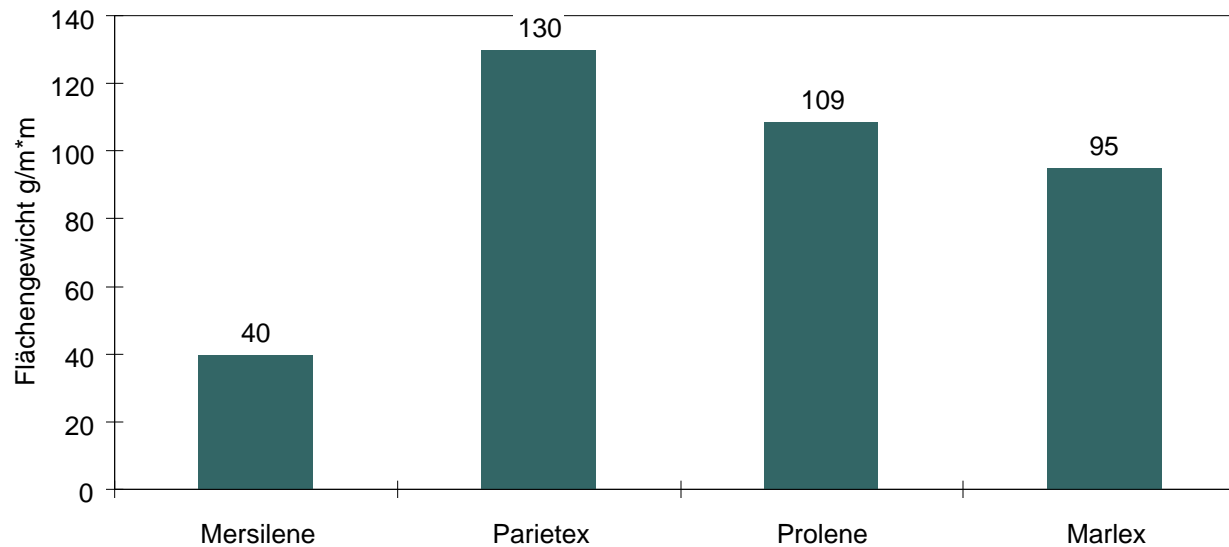


Weiterreißkraft



z.T. ausgeprägt asymmetrische Eigenschaften !

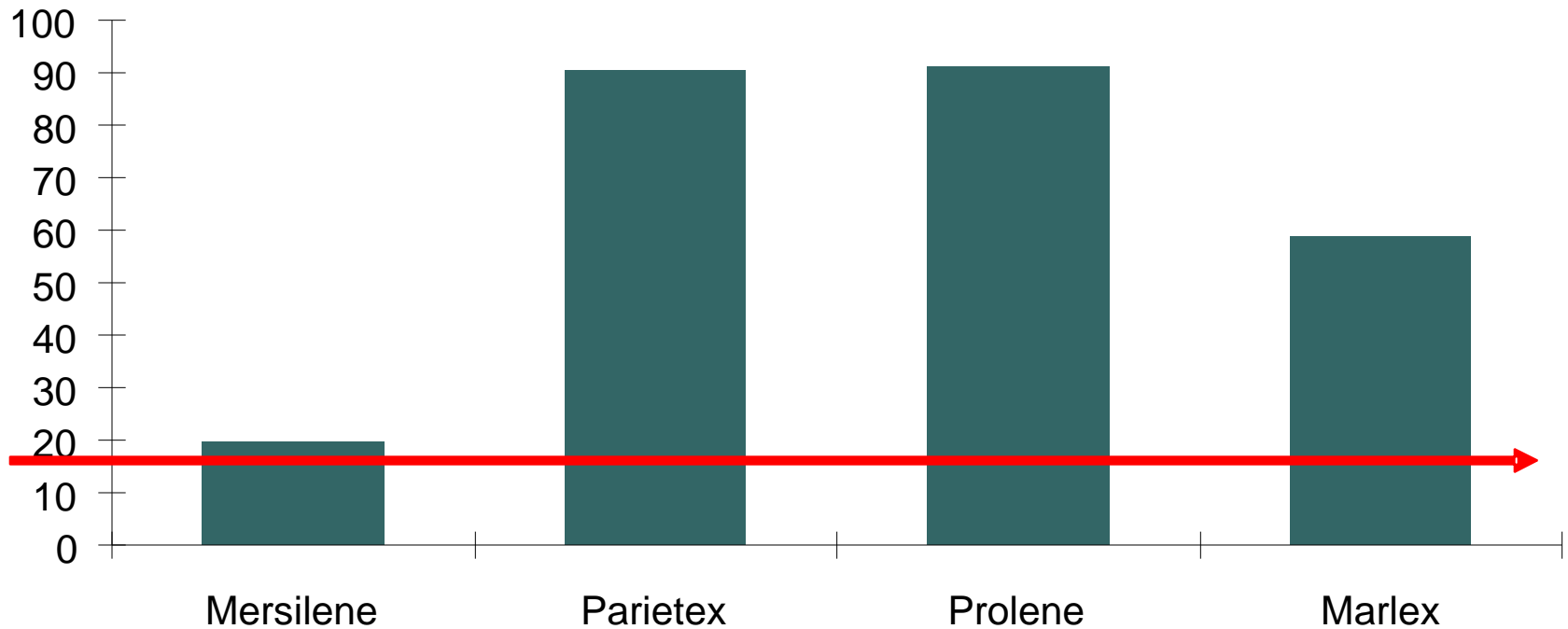
Gewicht



Mersilene® ist das erste leicht-gewichtige Mesh!

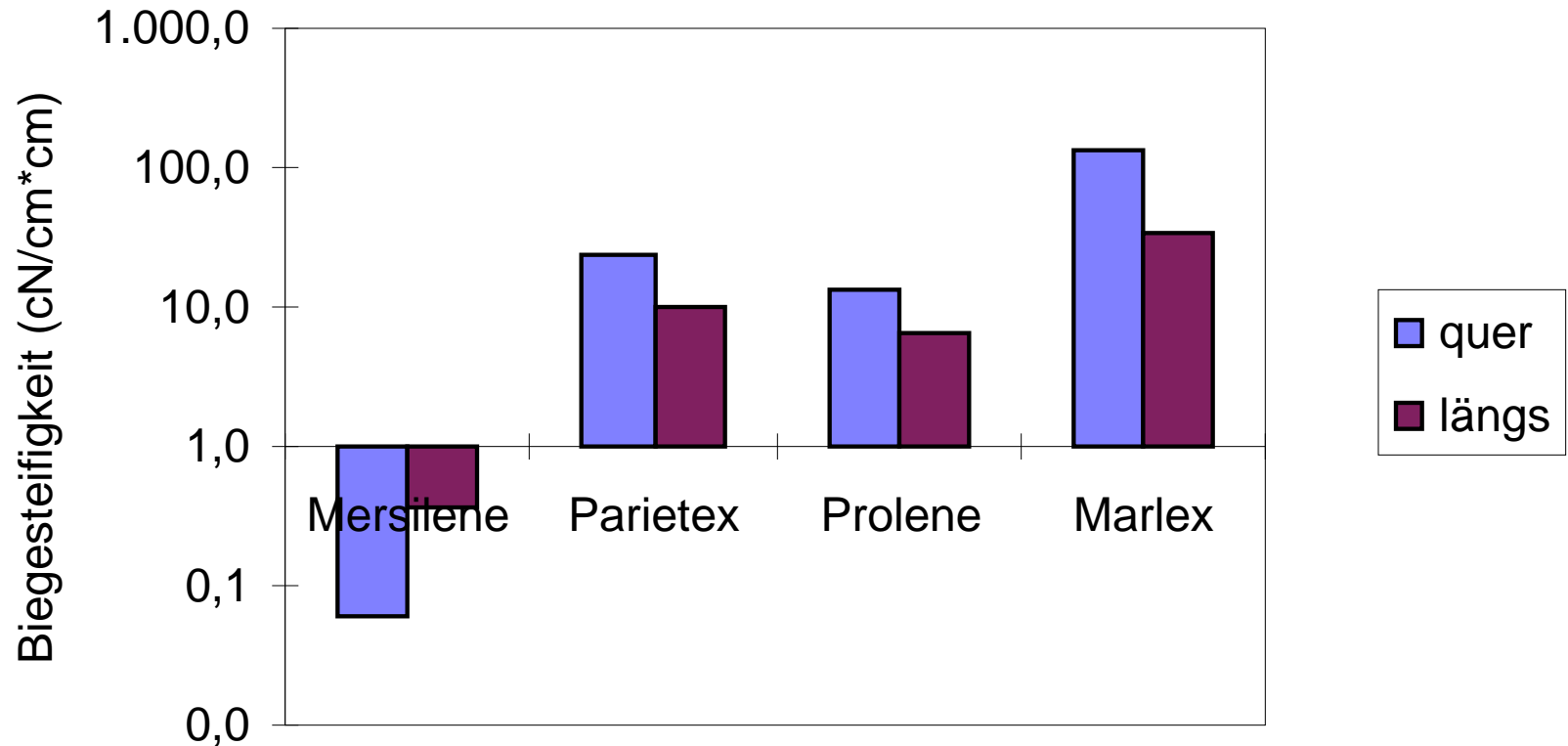
Haltekraft

Tensile strength N



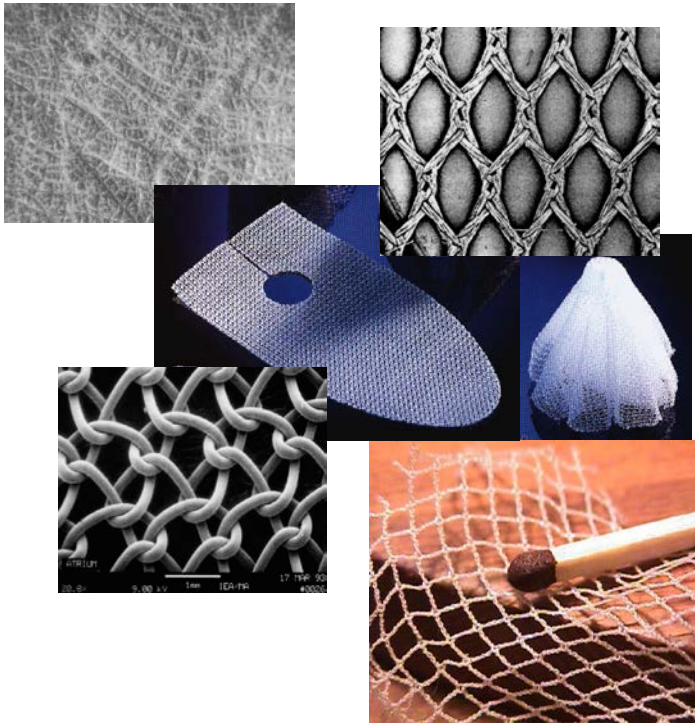
Haltekraft vermutlich < 10-20 N/cm

Biegefestigkeit

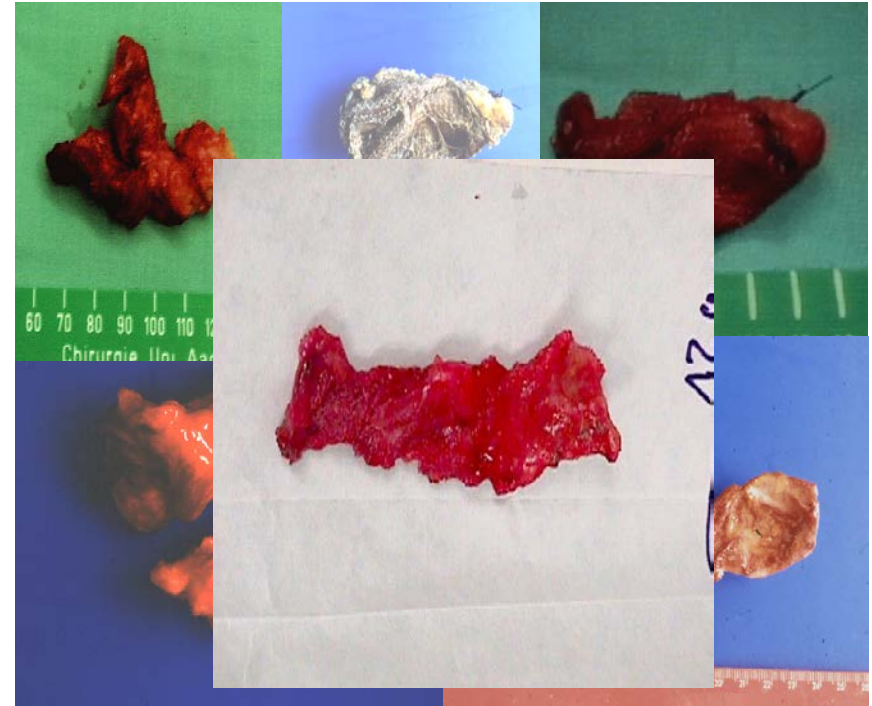


Variation der Biegefestigkeit und Dehnbarkeit

Verschiedene Mesh-Materialien und ihre Veränderung im Gewebe



Textile Meshes



Meshes *in vivo*

Manchmal gab es Probleme mit Meshes

Wenn wir Netze nutzen, wollen wir nicht:

- Geschrumpfte Prothesen
- „Stiff Abdomen“, PP Onlay
- Schmerzen (Einmauerung von Nerven vornehmlich bei „schwergewichtigen“ Netzen
- Starre geschrumpfte Prothesen mit Narbenplatte, die ein Rezidiv nicht verhindern können
- Prothesen-Infekt
- Adhäsionen im Bauch und Fisteln zum Darm durch PP-Meshes
- Persistierende chronische Fremdkörperentzündung (klin. Relevanz?)

Geschrumpfter Kugel-Patch



C. R. Costello, S. L. Bachman, B. J. Ramshaw, S. A. Grant:

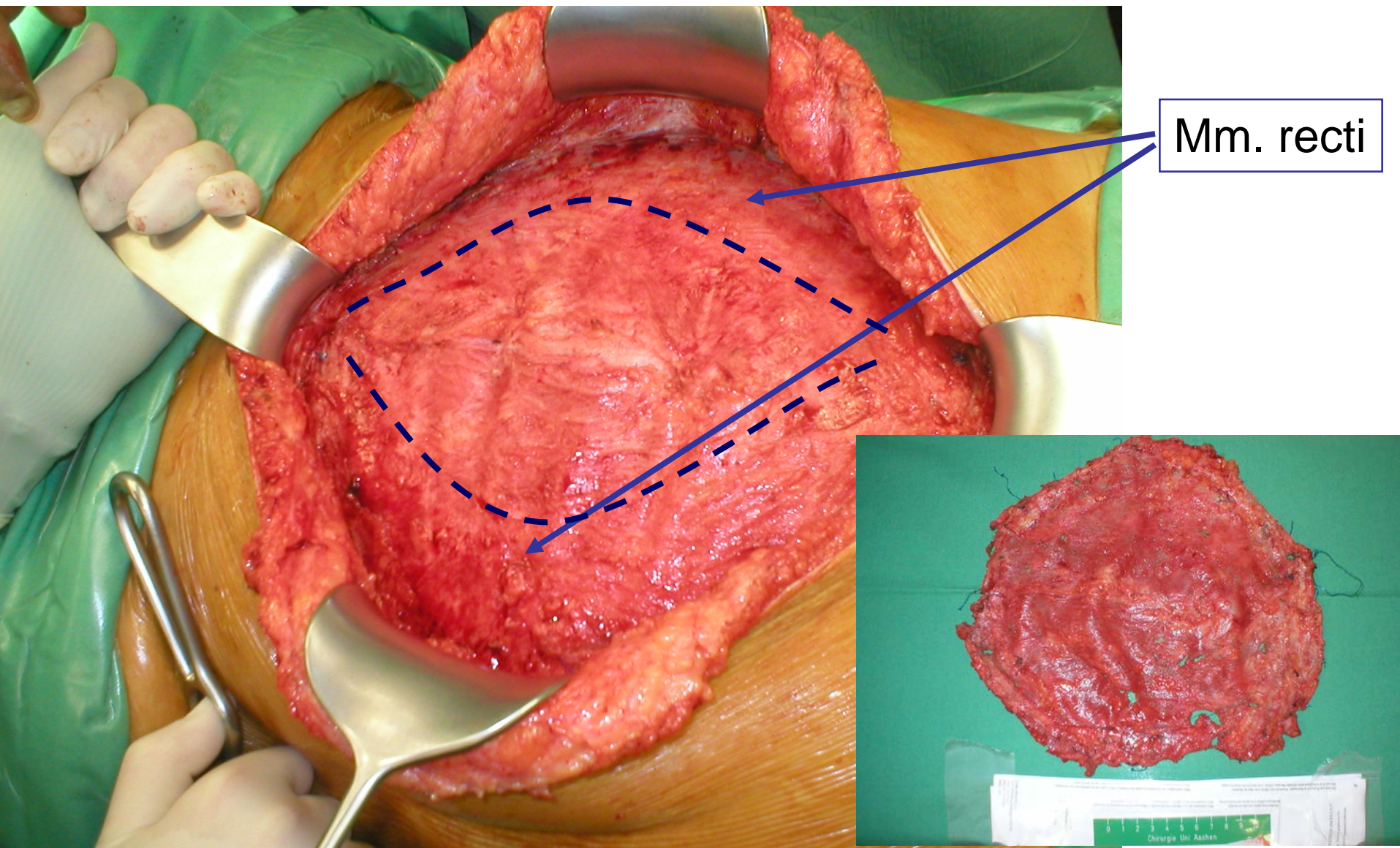
Materials Characterization of explanted polypropylene hernia meshes

Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials,

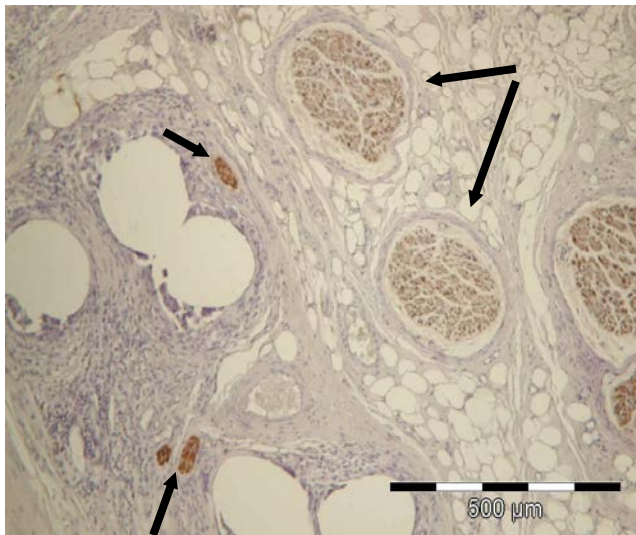
Published Online: 6 Feb 2007 (*Kugel patch*)

*„The SEM micrographs displayed images of materials that were vastly different in topology than the pristine materials. The micrographs of explanted **polypropylene** materials exhibited cracks, surface roughness, and peeling indicative of **surface degradation**, while the pristine materials appeared smooth.“*

„Stiff abdomen“ nach PP-onlay



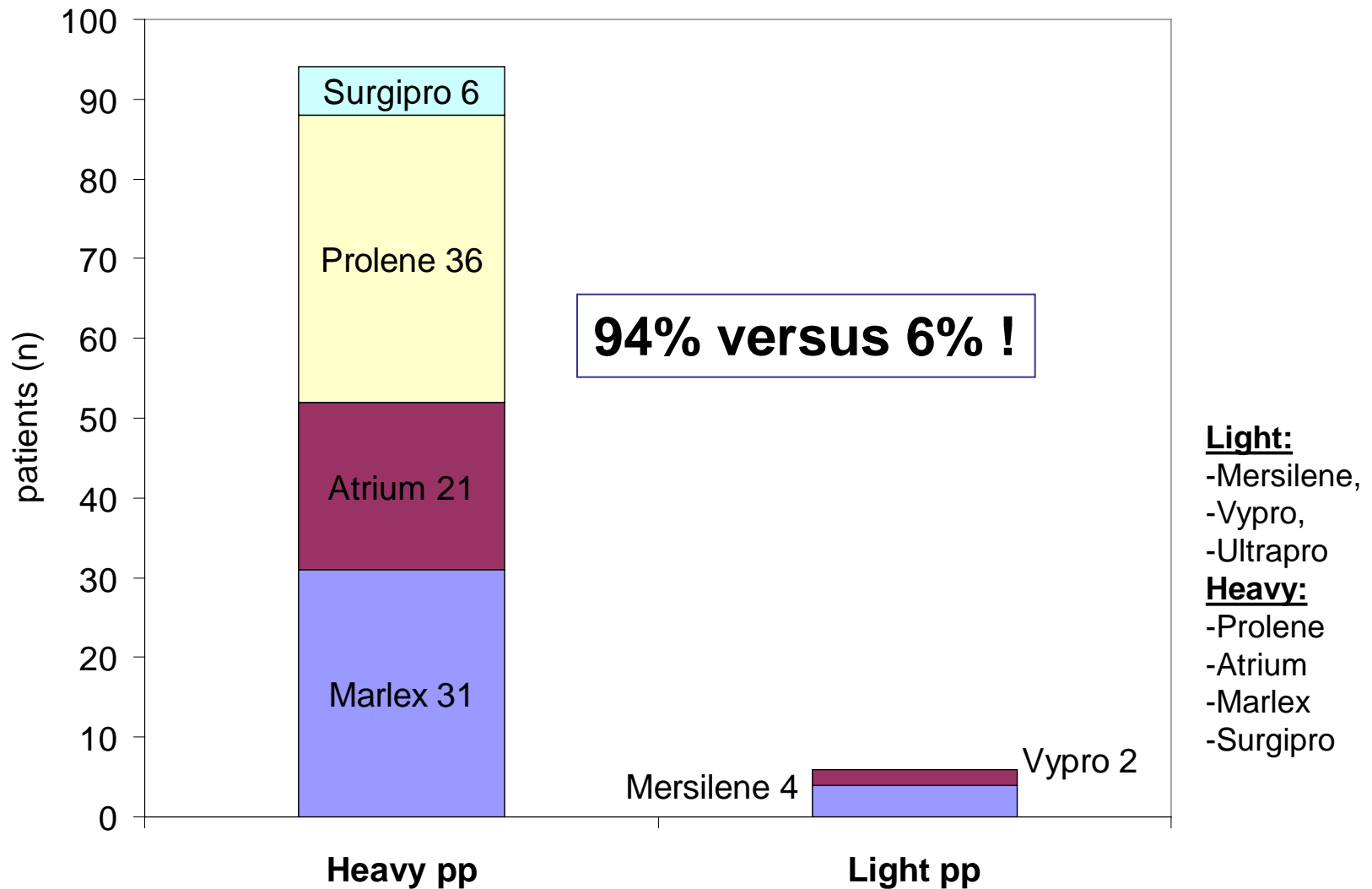
Mesh und Schmerzen



Schwergewichtiges PP-Mesh,
explantiert wegen Schmerzen (S 100)



Mesh und Schmerz



326 human explanted meshes (100 for pain)

Mesh mit dicker Narbenplatte bei Rezidiv



Prothesen-Infekt

Major mesh-related complications following hernia repair

Events reported to the Food and Drug Administration

T. N. Robinson¹ ✉, J. H. Clarke¹, J. Schoen¹ and M. D. Walsh¹

Surg Endosc. 2005 Dec;19(12):1556-60

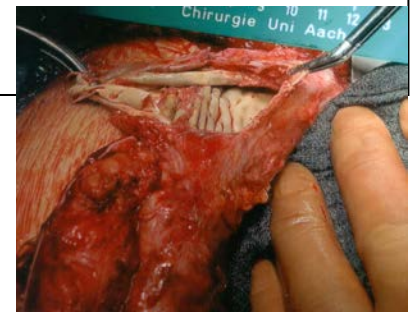
Table 1. Major complications related to mesh material types

	All mesh (%)	PP (%)	COMP (%)	Sepra (%)	PTFE (%)	BIO (%)
Infection	42 (107)	43	42	15	75 [†]	29
Mechanical failure	18 (46)	17	12	80*	0	0
Pain	9 (23)	10	11	0	13	0
Reaction	8 (20)	10	0	0	0	57
Intestinal	7 (18)	4	14*	7	13	0

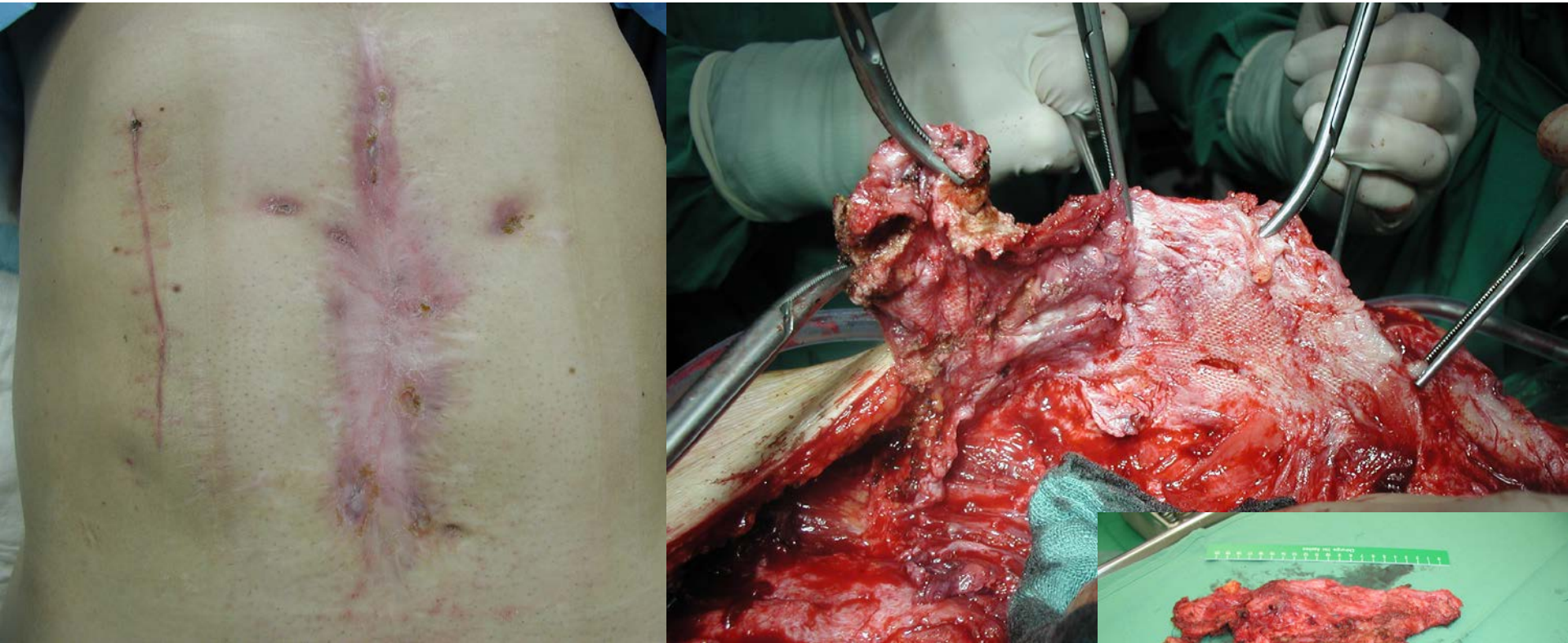
All mesh, combination of all mesh types reported; PP, polypropylene; COMP, composix mesh, SEPR, Seprafilm/polypropylene mesh; PTFE, expanded polytetrafluoroethylene; BIO, combination of all mesh created from human or animal collagens; Reaction, foreign body reaction; Intestinal, intestinal complications including fistula and bowel obstruction

* $p < 0.05$

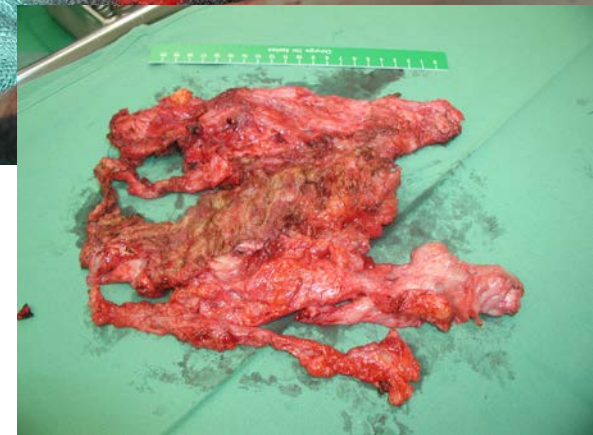
[†] $p = 0.07$



Chronisch fistelndes Onlay-PP-Mesh



Mesh-Explantation und Nahtverschluß



Was sind die Probleme mit schwergewichtigen Netzen?

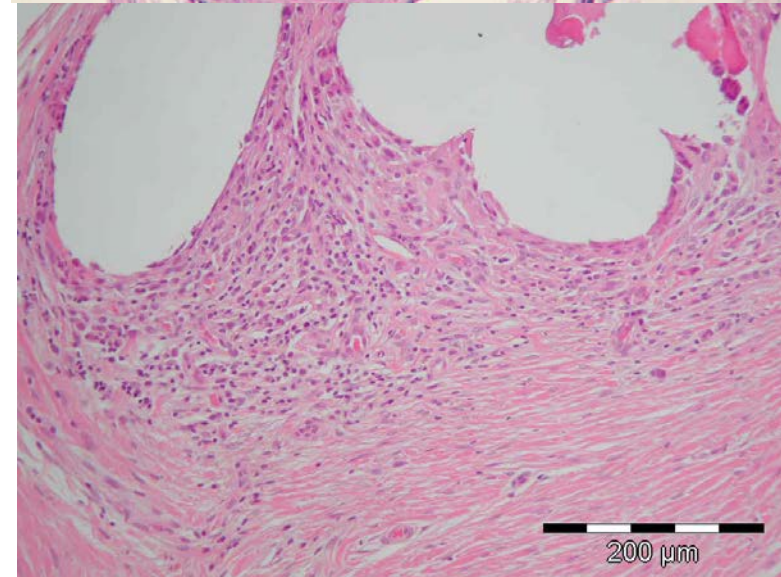
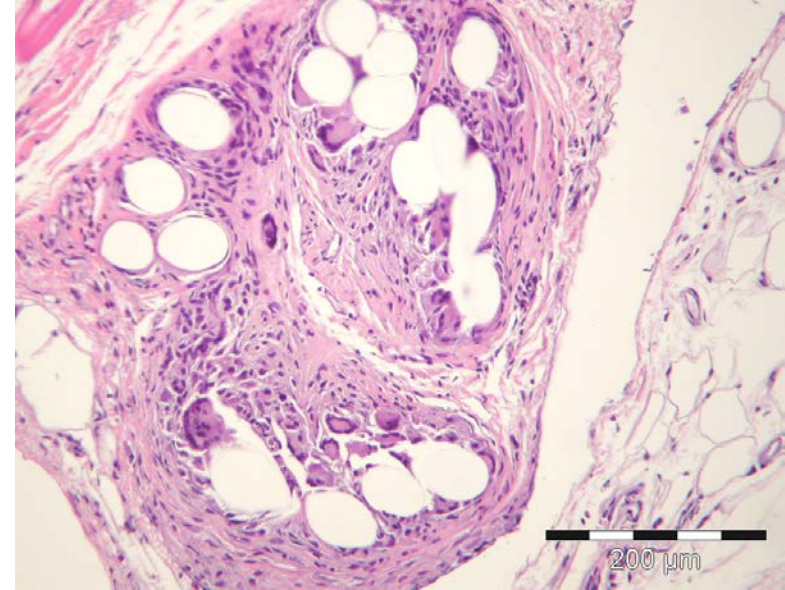
- Vielfach werden auch schwergewichtige Netze ohne Probleme toleriert
- Bei einigen Patienten gibt es jedoch Komplikationen wie Schmerz, Mesh-Schrumpfung, Infektion oder Adhäsionen
- Ein Lösungsansatz zur Optimierung ist die Reduktion des Materials und die Vergrößerung der Poren

Reduktion der Komplikationen durch Optimierung von Meshes im Hinblick auf

- Dehnbarkeit
- Reißfestigkeit
- Flächengewicht (Materialreduktion)
- Porengröße
- Filament
- Polymer
- Beschichtung (Zellulose, Kollagen, Titan)

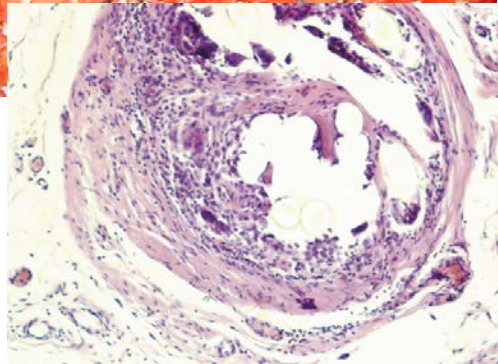
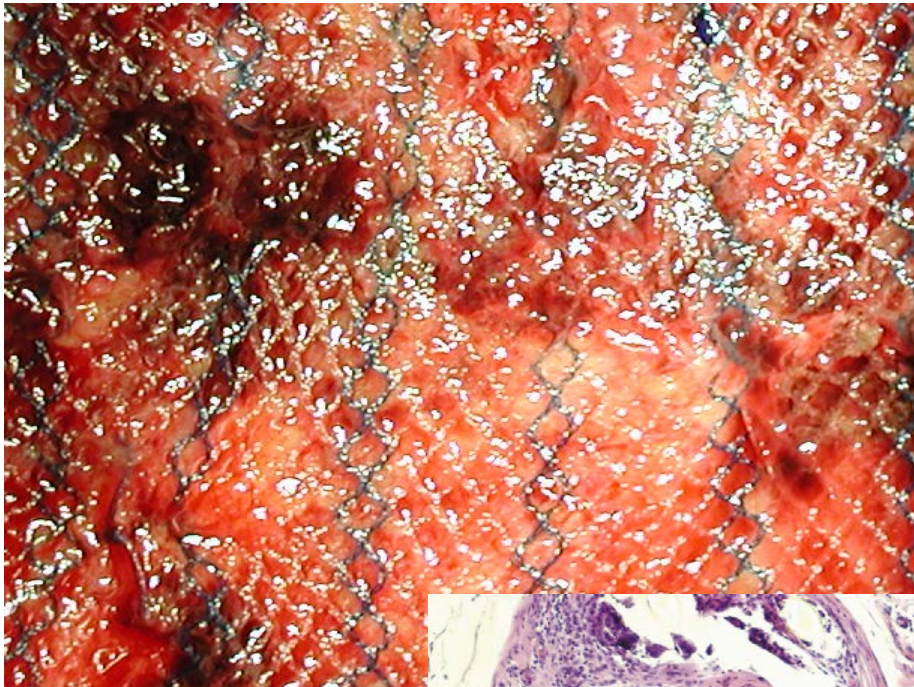
Biologische Reaktion auf Implantate

= “chronische Wunde”

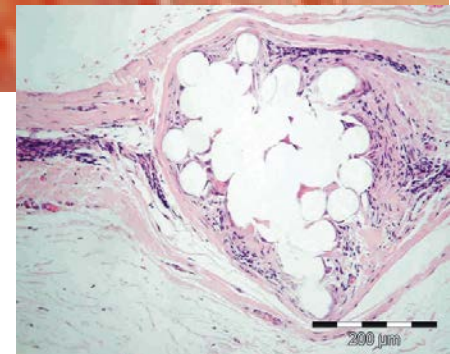
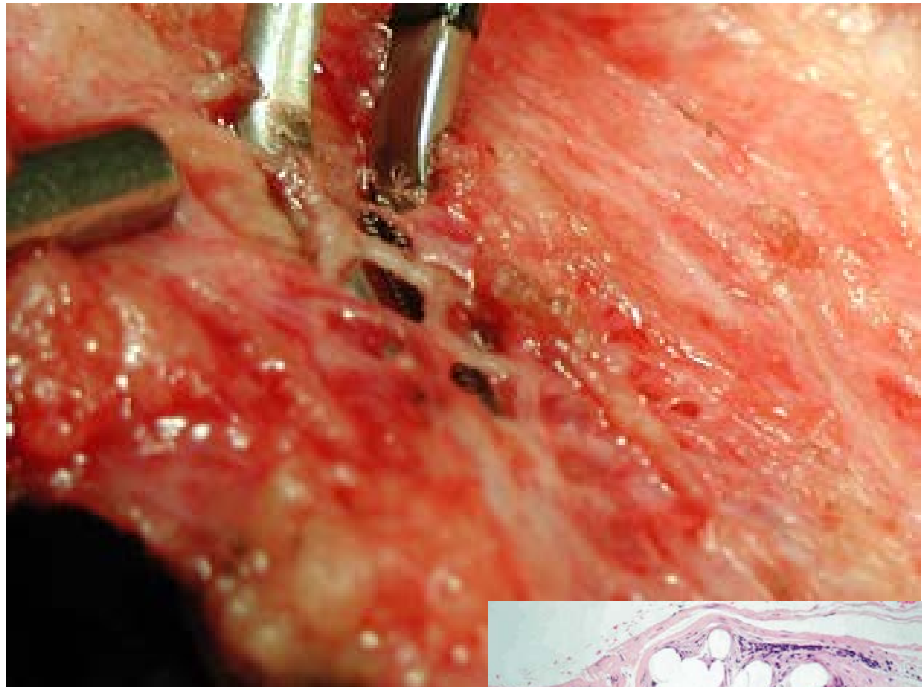


Textile Strukturen mit Poren: Gewebeintegration statt Fixation

1 Tag

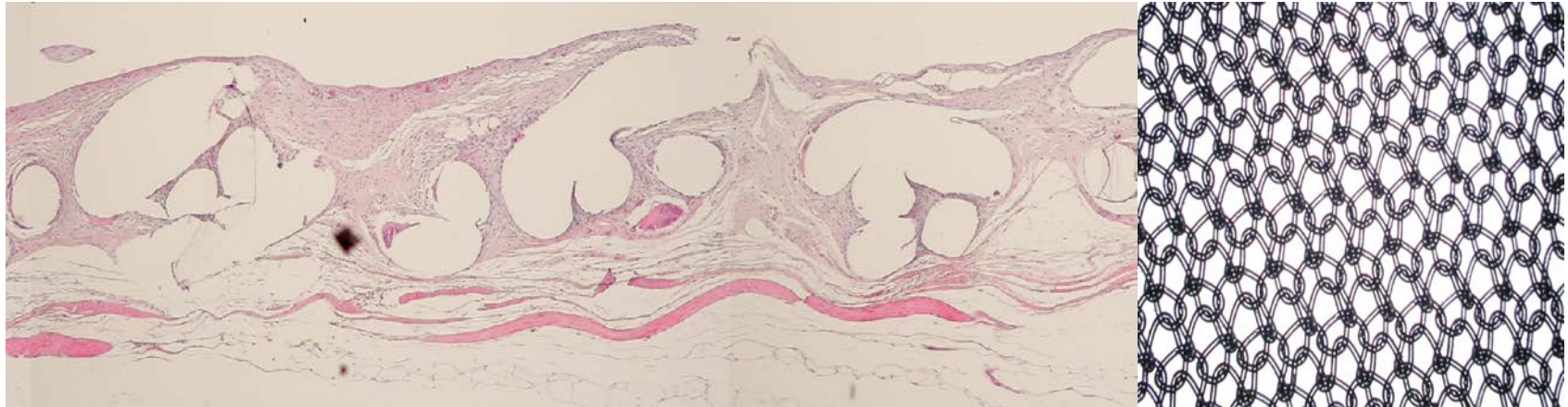


1 Jahr

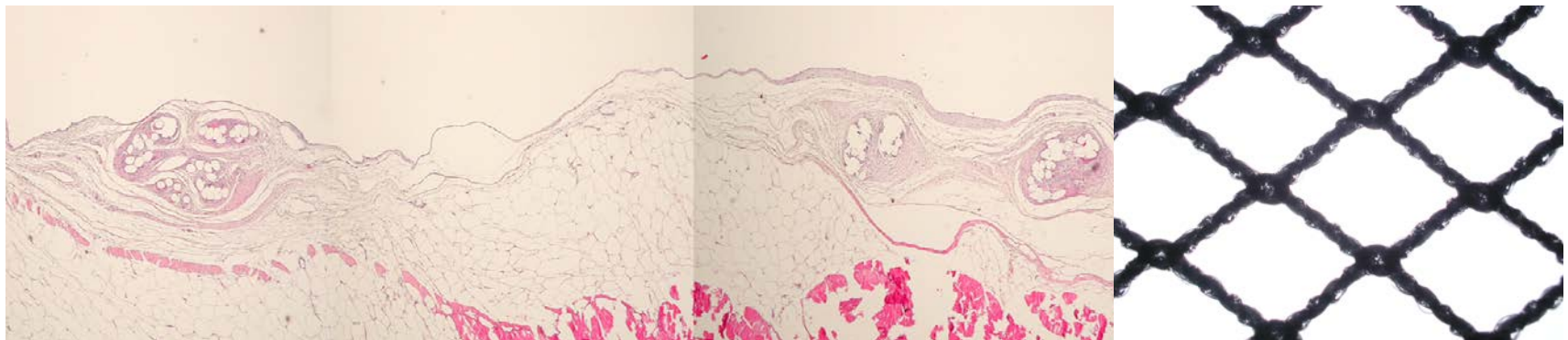




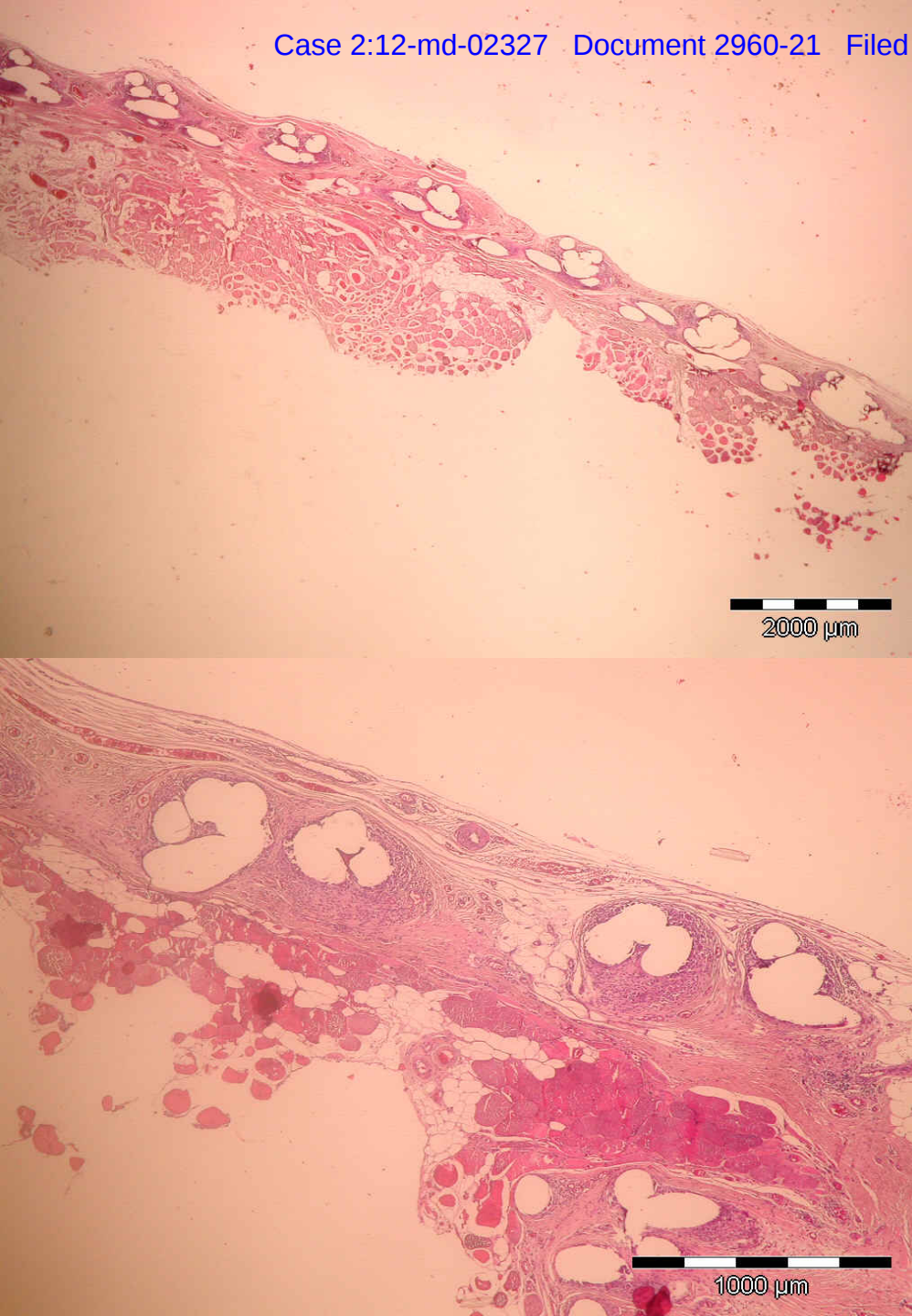
Große Poren verhindern ein „bridging“



Pore < 600 μm : konfluente Narbenplatte („Bridging“)



Pore > 3 mm: perifilamentäre Fibrose („Narbennetz“)



040809:

Thomas, Henry , 10.12.1970

Netz: Prolene

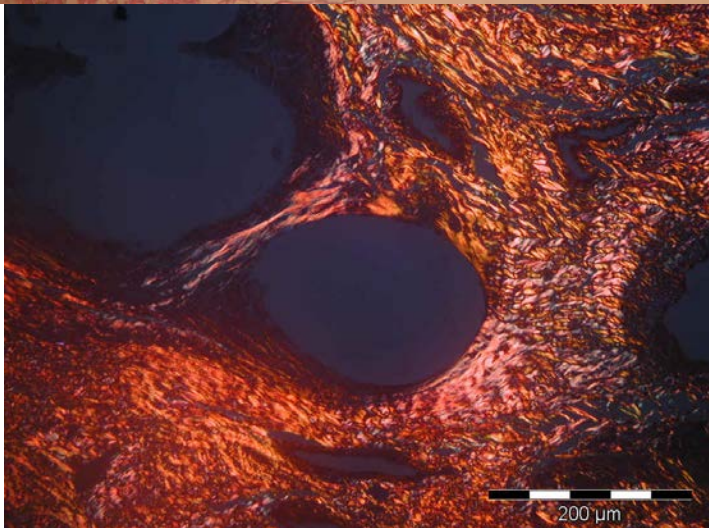
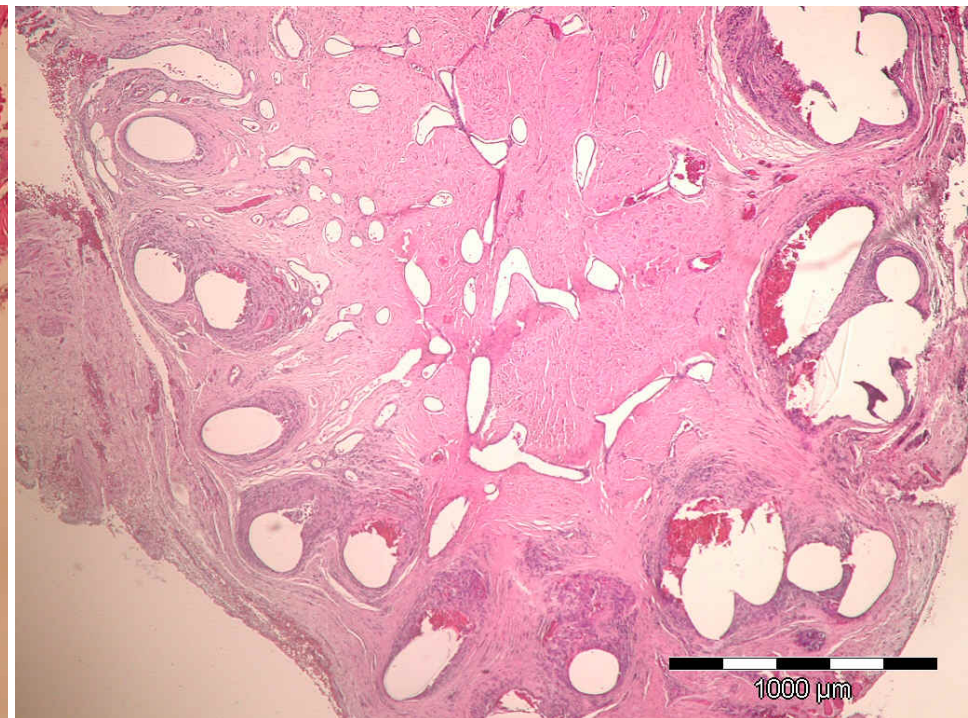
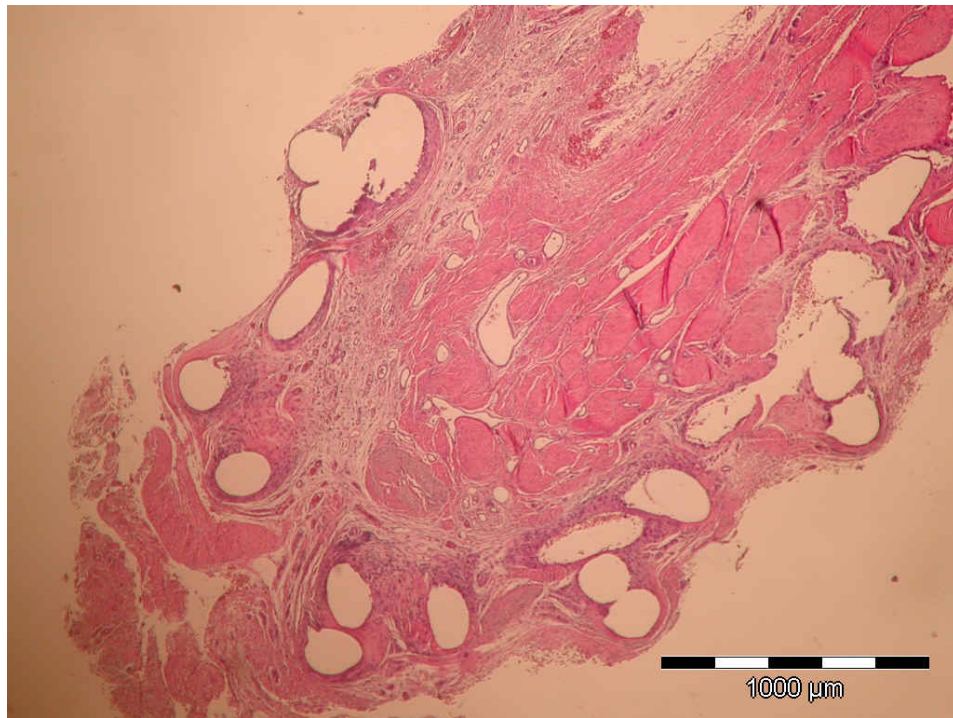
Implantatzeit: 24 Monate

Infekt: nein

Schmerz: ja

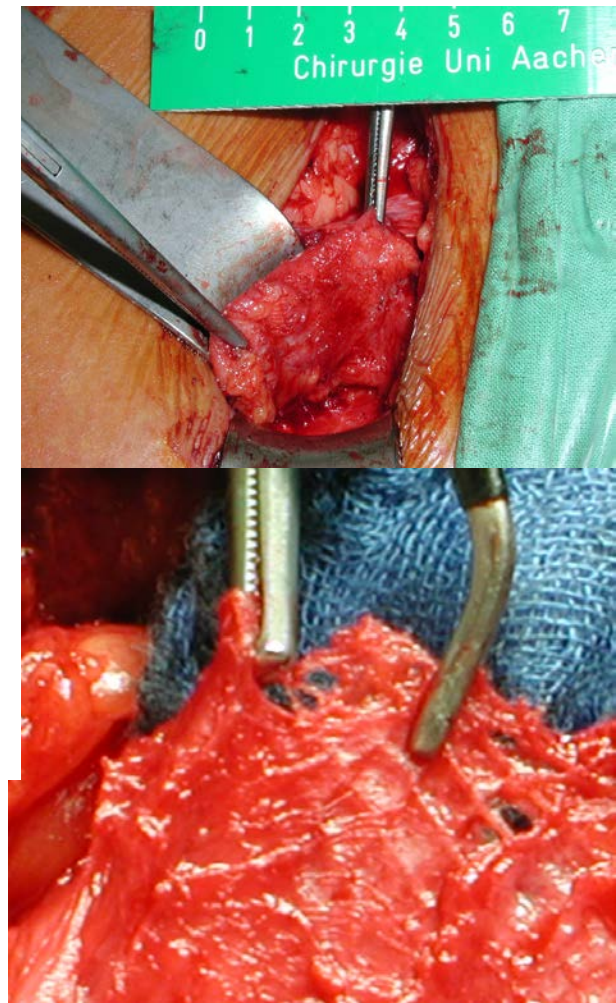
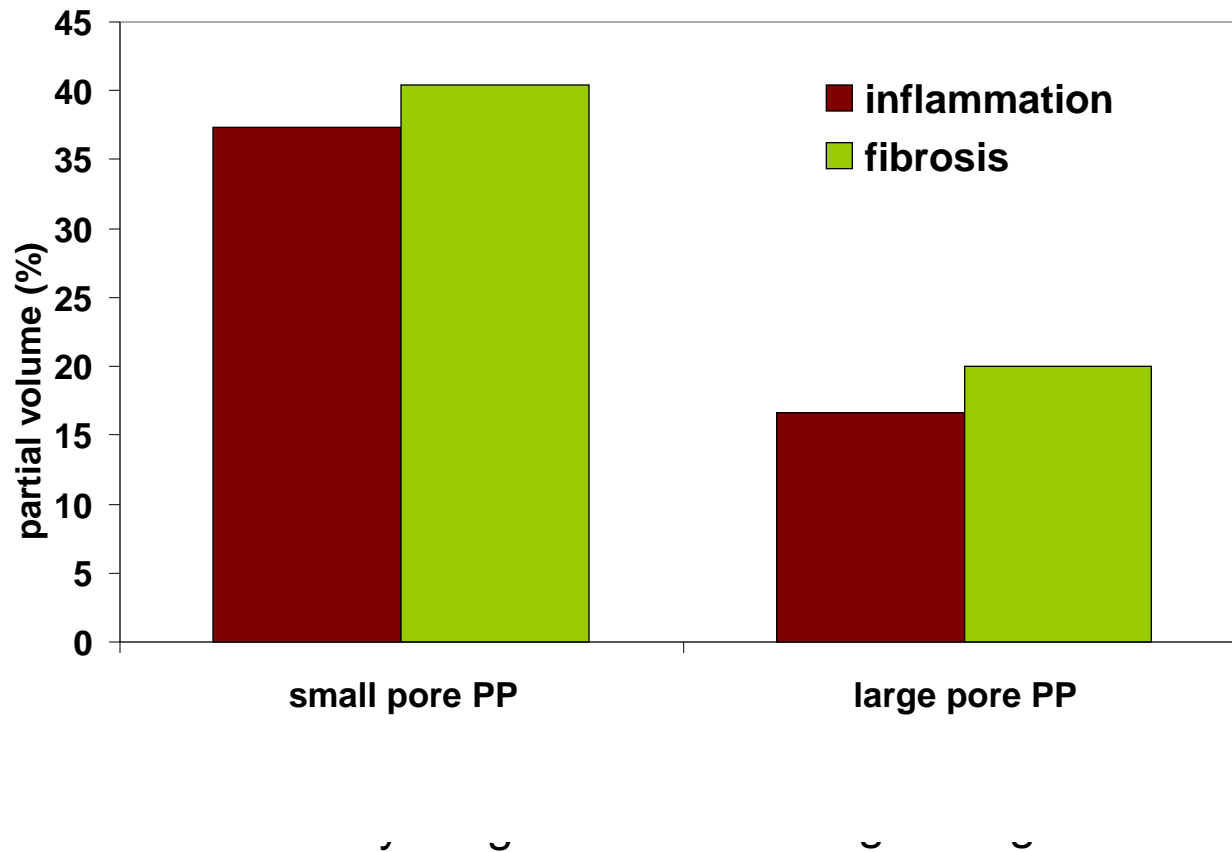
Rezidiv: mehrfach

Einrollen des Bandes



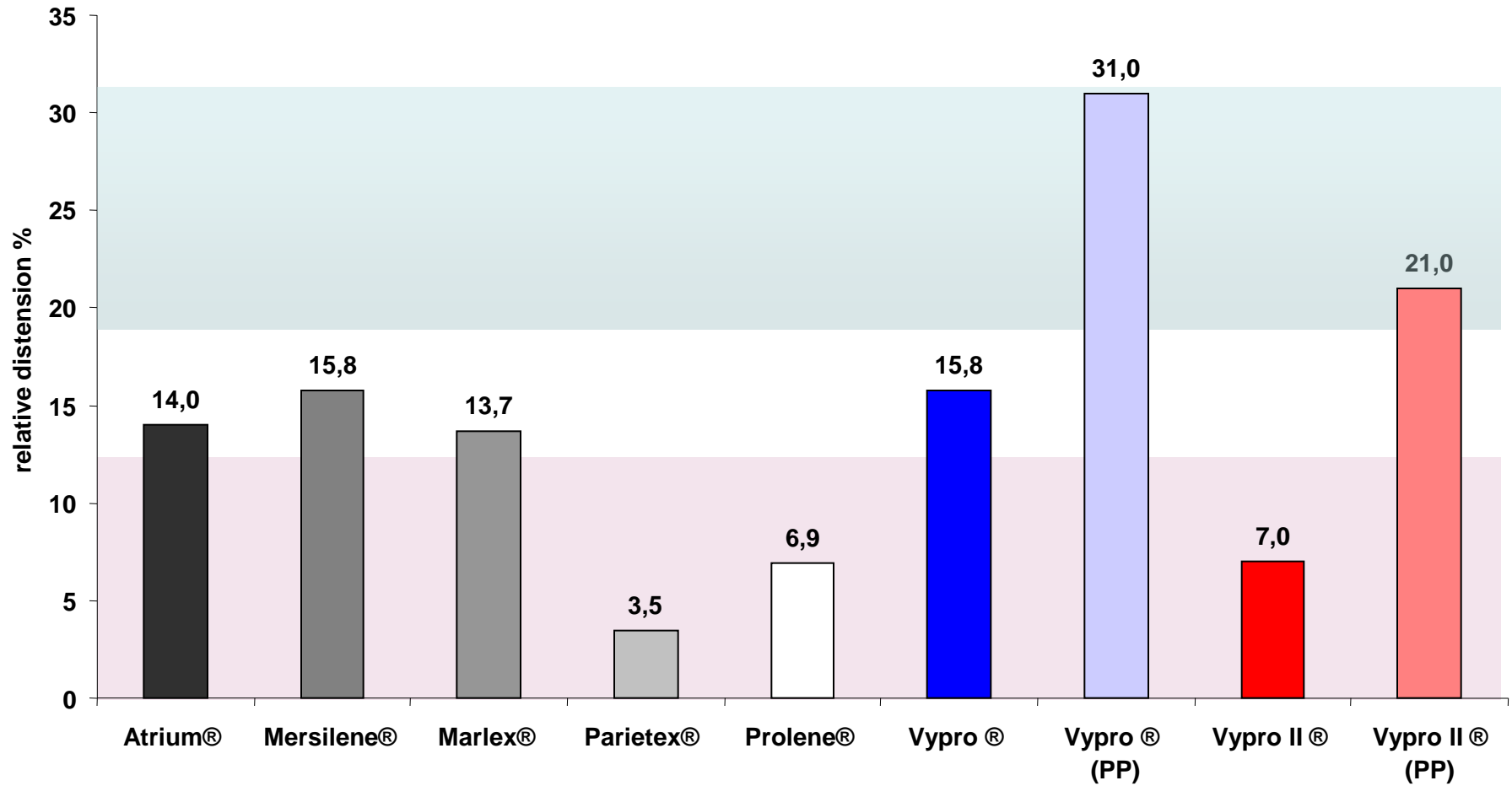


Intensität der Entzündung und Fibrose wird durch Mesh-Struktur bestimmt (*porosity*)

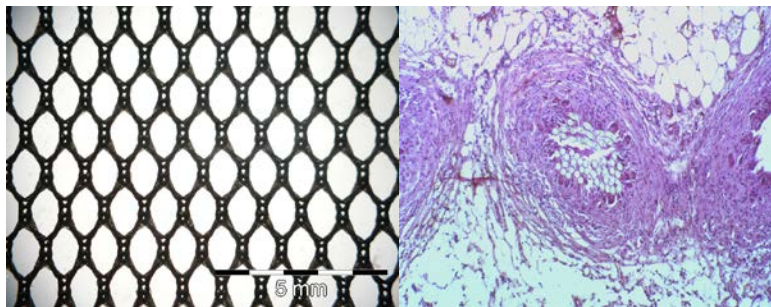
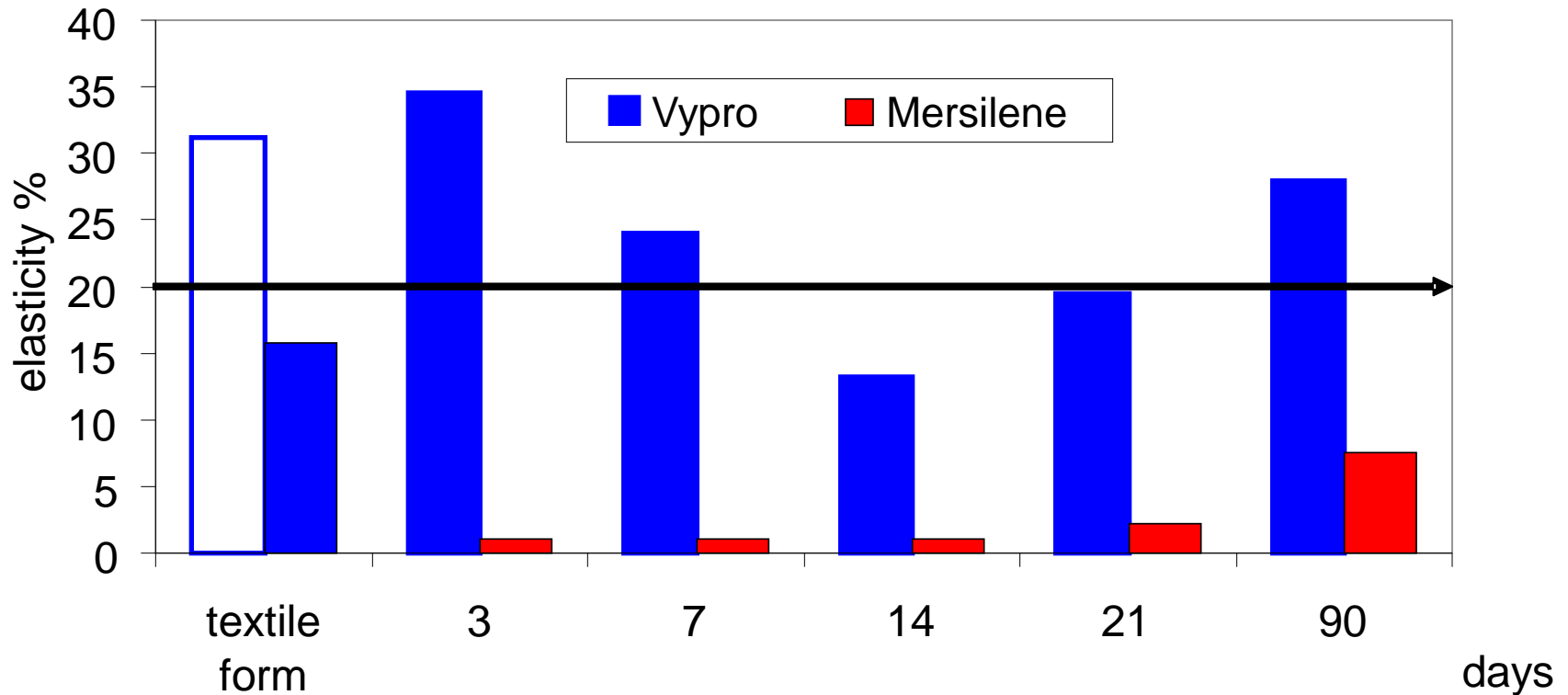




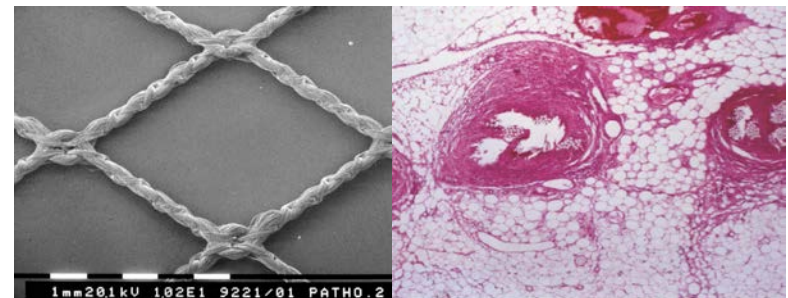
Dehnbarkeit



Dehnbarkeit von integrierten leichtgewichtigen Netzen (Ratte)

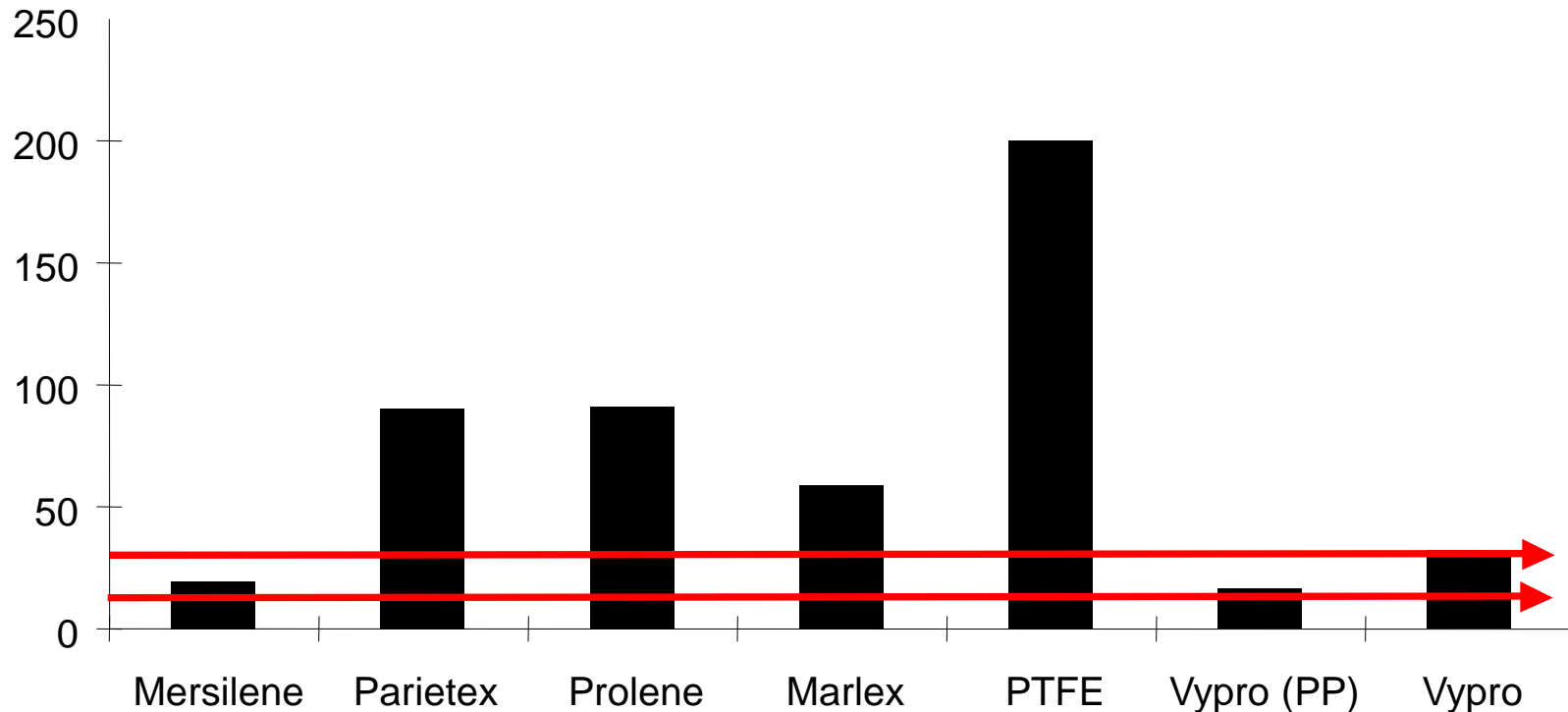


small pores



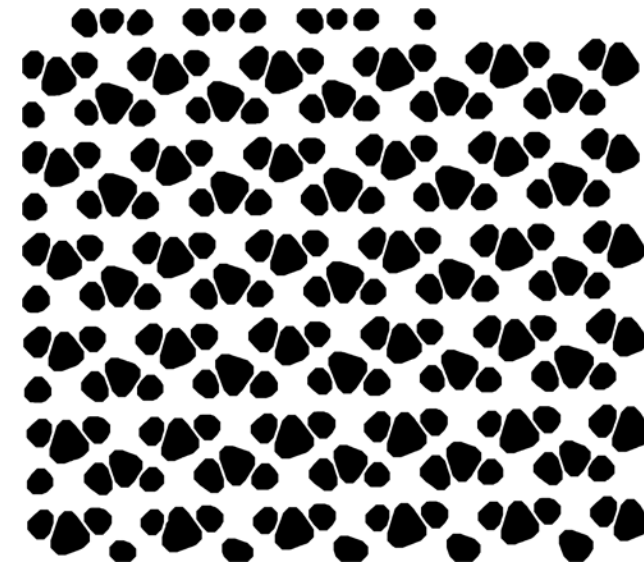
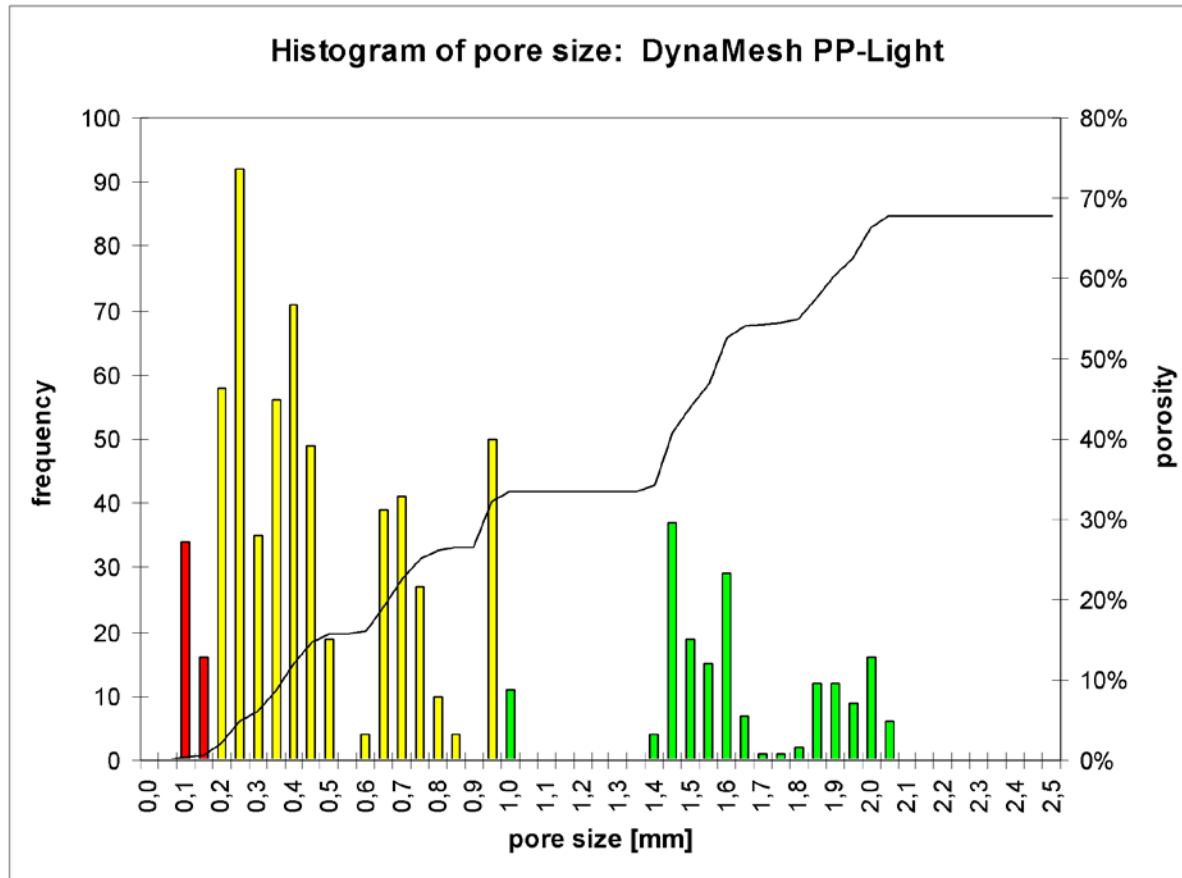
large pores

Reißfestigkeit von Meshes



- Tensile strength of suture repair in the groin
 - Lipton 1994: 1,3 N/cm
 - Read 1982: 0,5 - 2 N/cm
 - Wantz 1985: 0,1 - 0,3 N/cm
 - Peiper 1998: 0,5 N/cm

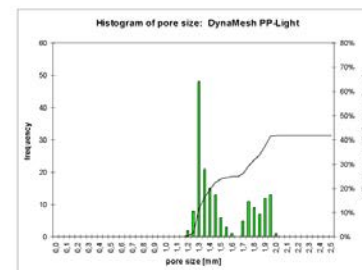
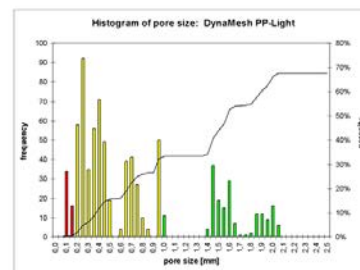
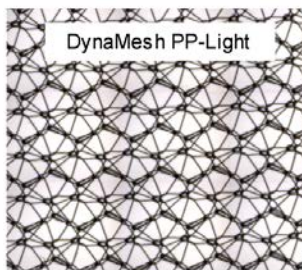
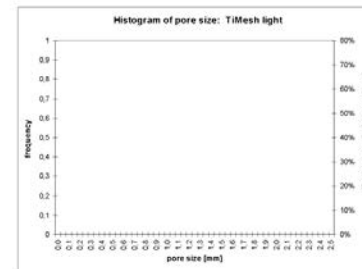
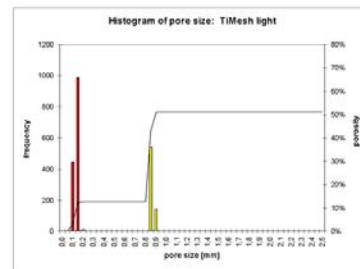
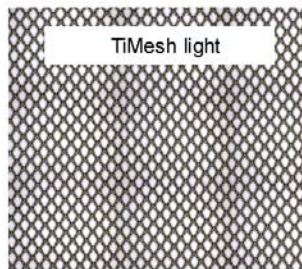
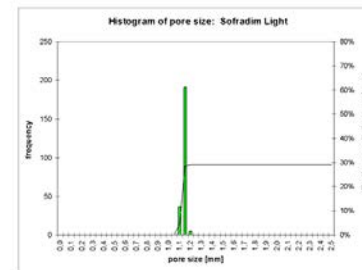
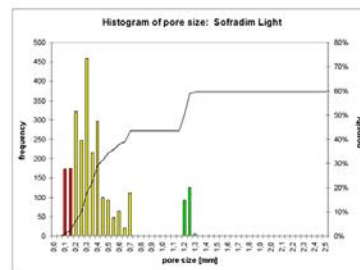
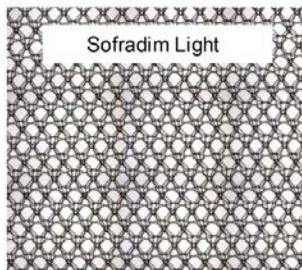
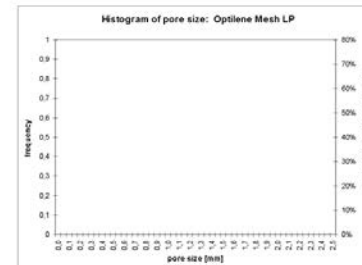
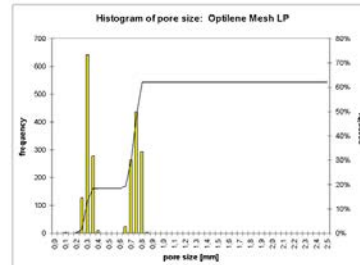
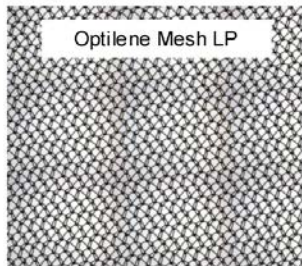
Histogram der Porengröße



Effektive Porosität
nur Poren $\geq 1000 \mu\text{m}$

Porengröße < 200 μm rot,
< 1000 μm gelb,
 $\geq 1000 \mu\text{m}$ grün
Rechte Achse kumulative relative Porosität

Effektive Porosität von Meshes



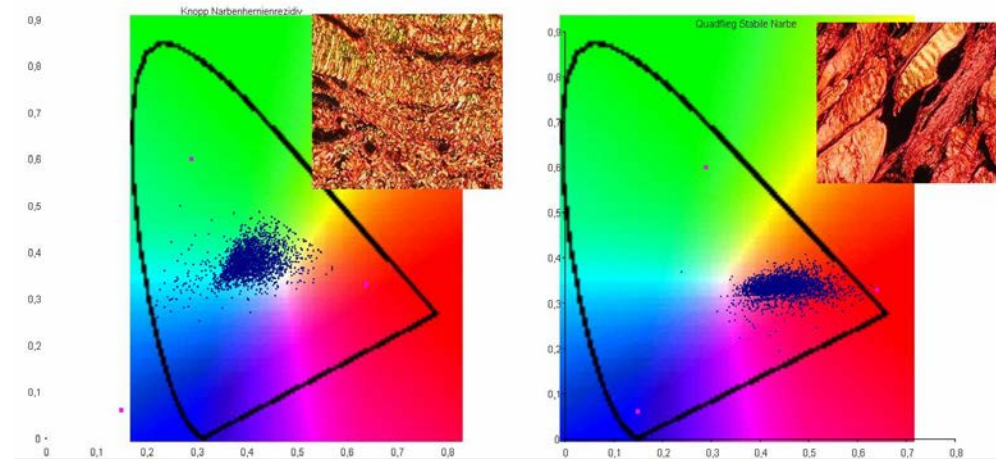
colour image

Histogramm
der Porengröße

Poren >1000 μm in alle
Richtungen

Hernien-Rezidive sind Folge einer defekten Wundheilung mit Ausbildung mechanisch unzureichenden Narbengewebes

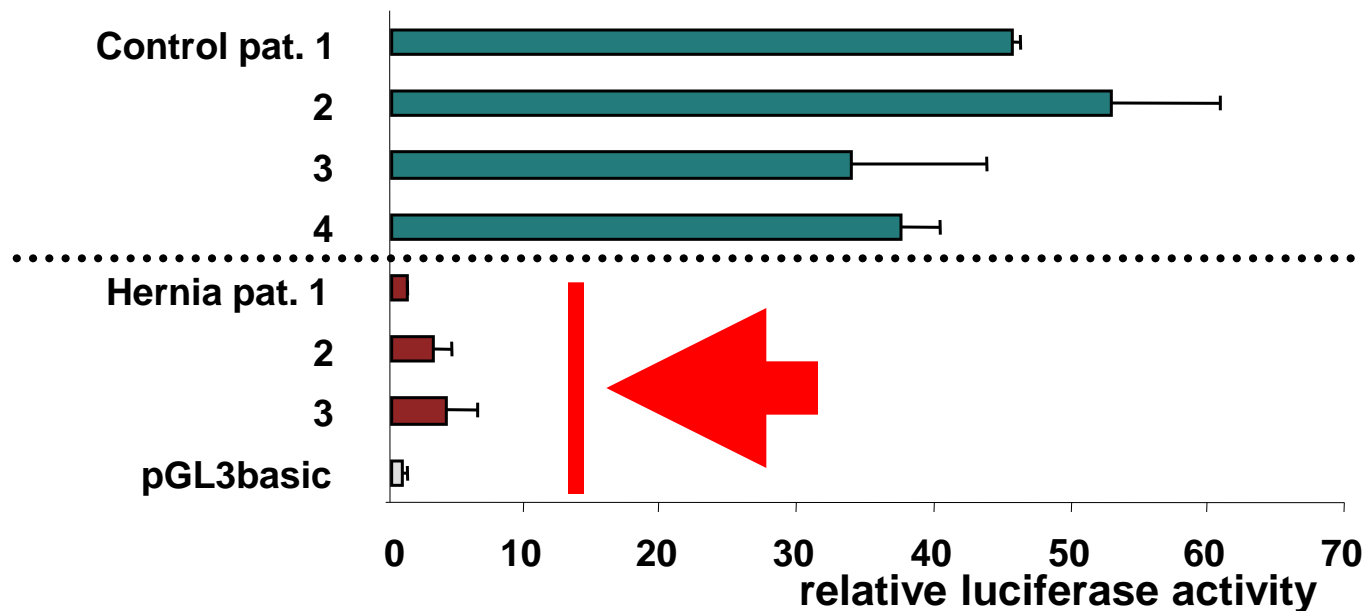
- Qualität der Narbe ist wichtiger als Quantität
- Die Narbe von Rezidiv-Patienten ist von schlechter Qualität





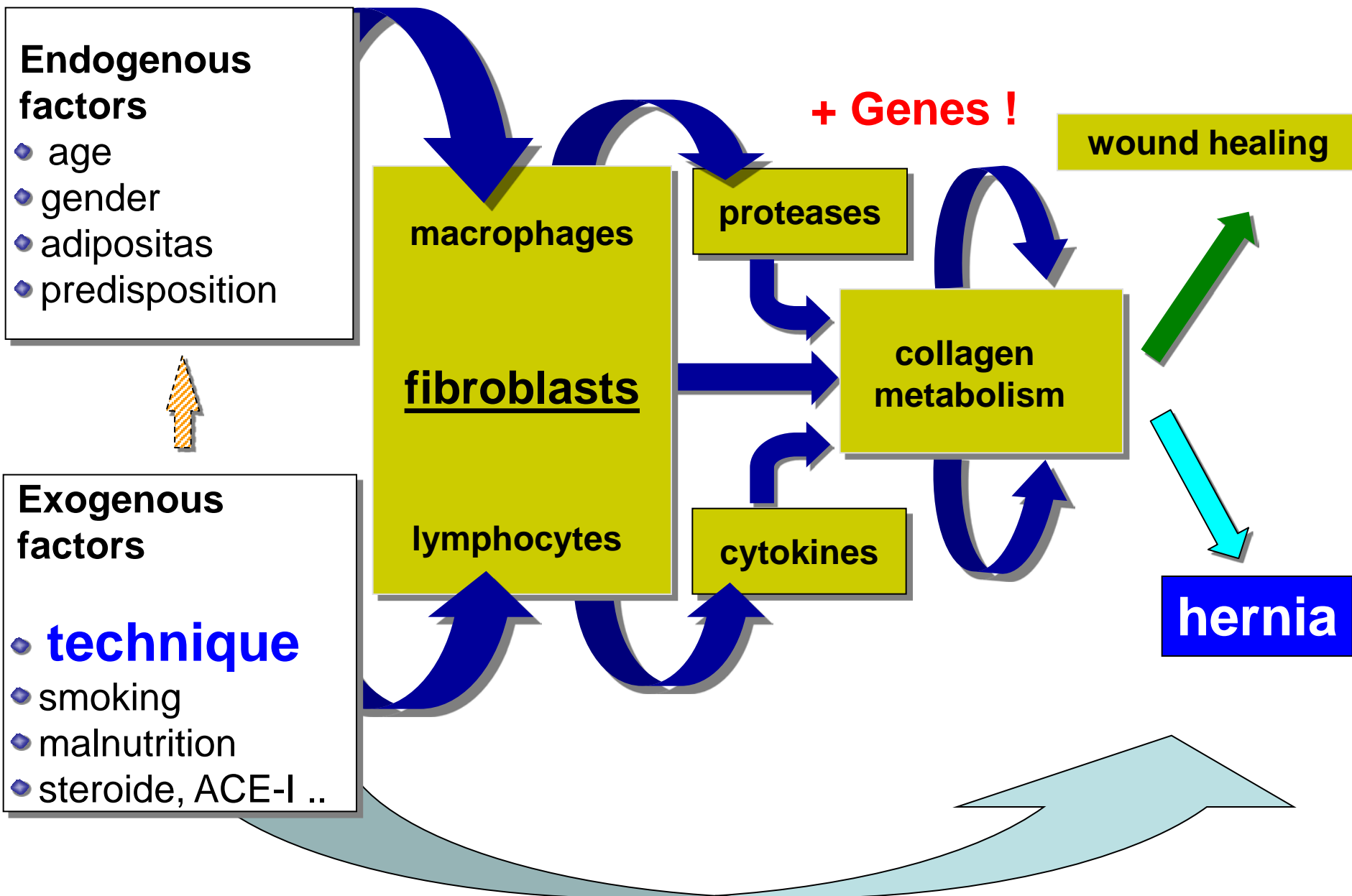
- **Die gestörte Wundheilung ist auch auf DNA-Ebene nachweisbar**

Transcriptional regulation of collagen gene in human fibroblasts

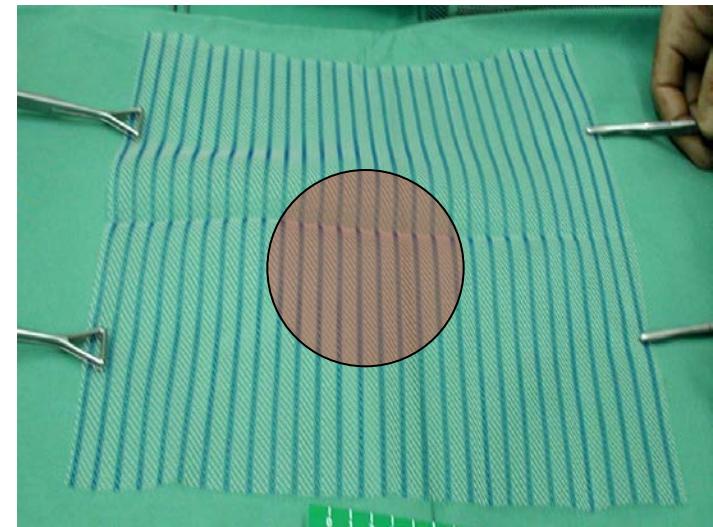
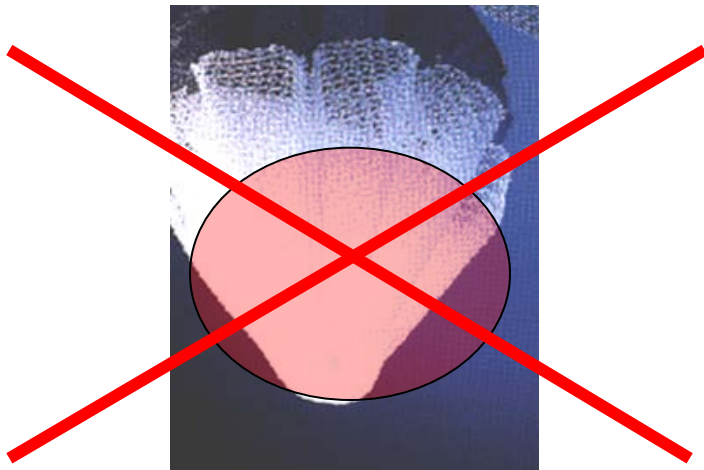




Pathogenese der Rezidivhernie



- Die (Rezidiv-)Hernie ist ein biologisches Problem
- Nahtverfahren sind nicht ausreichend
- Defekte Wundheilung braucht großflächige Netze!
- Die biologische Antwort des Gewebes ist die entzündliche Fremdkörperreaktion FKR
- Weniger Entzündung und weniger Fibrose erscheinen vorteilhaft



Implantate als Medizinprodukt

Wie viel Testung darf es sein oder muss es sein?
Veränderung nur auf der Basis von RCT's?

Klasse I	Klasse IIa	Klasse IIb	Klasse III
<ul style="list-style-type: none"> •ärztliche Instrumente •Gehhilfen •Rollstühle •Spitalbetten •Stützstrümpfe •Verbandmittel •wiederverwendbare chirurgische Instrumente 	<ul style="list-style-type: none"> •Dentalmaterialien •Desinfektionsmittel (für Instrumente und Geräte) •diagnostische Ultraschallgeräte •Einmalspritzen •Hörgeräte •Kontaktlinsen •Trachealtuben •Zahnkronen 	<ul style="list-style-type: none"> •Anästhesiegeräte •Beatmungsgeräte •Bestrahlungsgeräte •Blutbeutel •Defibrillatoren •Dialysegeräte •Kondome •Kontaktlinsenreiniger <div style="border: 2px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">Mesh, sling etc.</div>	<ul style="list-style-type: none"> •Herzkatheter •künstliche Gelenke •Dentalimplantate •Koronarstents •resorbierbares chirurgisches Nahtmaterial •Spirale •Brustimplantat

Bei Produkten der Klassen IIa, IIb und III muss zusätzlich zur Bewertung durch den Hersteller eine Benannte Stelle in das Konformitätsbewertungsverfahren einbezogen werden; die Verantwortung für das Produkt verbleibt jedoch beim Hersteller.

Für eine **CE-Zertifizierung** zwingend erforderlich sind durch den Hersteller :

1. Risikoanalyse (Literatur, Erfahrung, Kompetenz)
2. Klinische Bewertung (Literatur, Erfahrung, Kompetenz)
3. Biokompatibilitätsbewertung (Literatur, Erfahrung, Kompetenz)

Angestrebtes Ziel der Prüfung durch einen unabhängigen Gutachter z.B. TÜV, ECM Aachen :
kein erhöhtes Risiko, oder erwarteter Nutzen größer als neues Risiko
(Bei diskreten Veränderungen des Medizinproduktes Darstellung der Analogie zu)

Implantate (konservative Sichtweise)

- Die bislang eingesetzten Methoden sind die „besten“ (und die „allerbesten“ sind diejenigen, die davon am billigsten sind)
- Komplikationen sind bekannt, aber so selten, daß sie keine weiteren Maßnahmen erfordern
- Eine Verbesserung dieser etablierten Implantate verlangt den Nachweis einer Überlegenheit in einer klinischen Studie (RCT),
- auch gegenüber konventionellen Alternativen wie Bruchband, Mieder, Einlagen, Gips oder Pflaster



Wer ein Bruchband oder Leibbinde benötigt,
der frage seinen Arzt und wende sich an einen erfahrenen
Bandagisten, der über ärztliche Zeugnisse verfügt und vom
Aerzte-Kongreß diplomiert ist.

In Solingen nur:

Ernst Lohr, pr. Bandagist
Kaiserstraße 146
gegenüber der Goldstrasse.
Einzigste orthopädische Werkstatt mit elektrischem Betrieb.

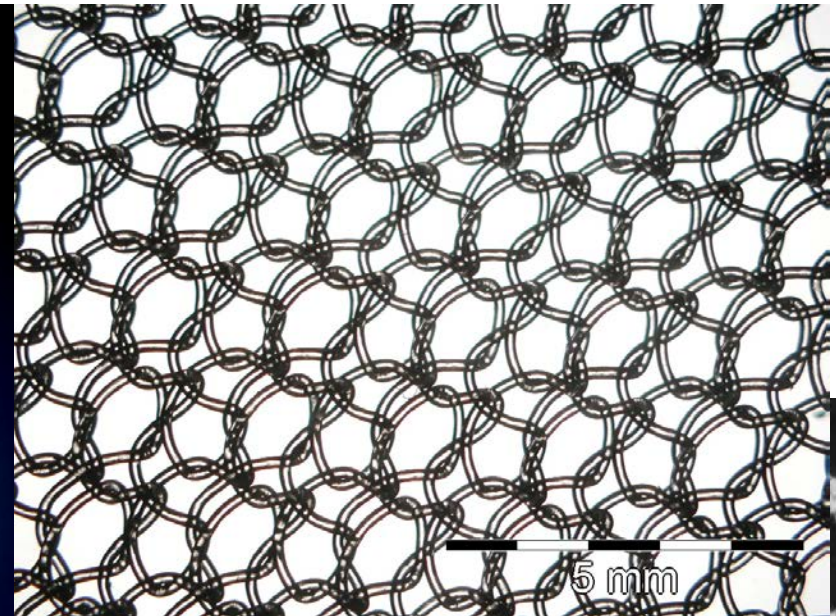
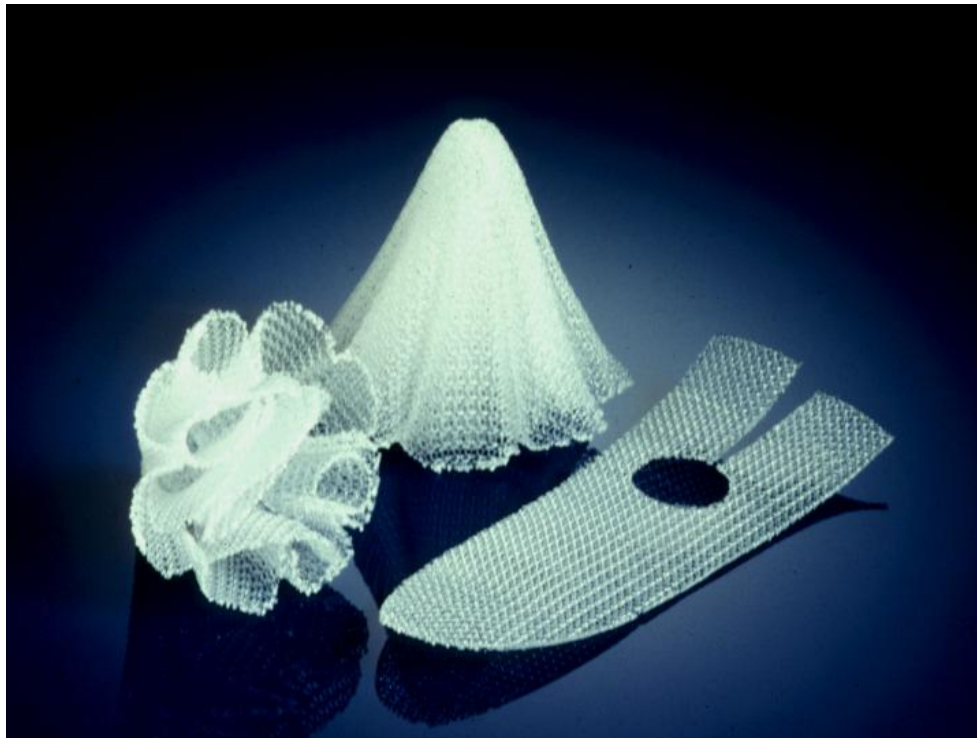
Bruchband als Standard-Therapie der Hernie ?

Beginn der Mesh-Techniken: Tierversuch!

Usher berichtet 1963 von 7 Hunden, bei dreien war ein *Mesh* für bis zu 1 Jahr implantiert worden.

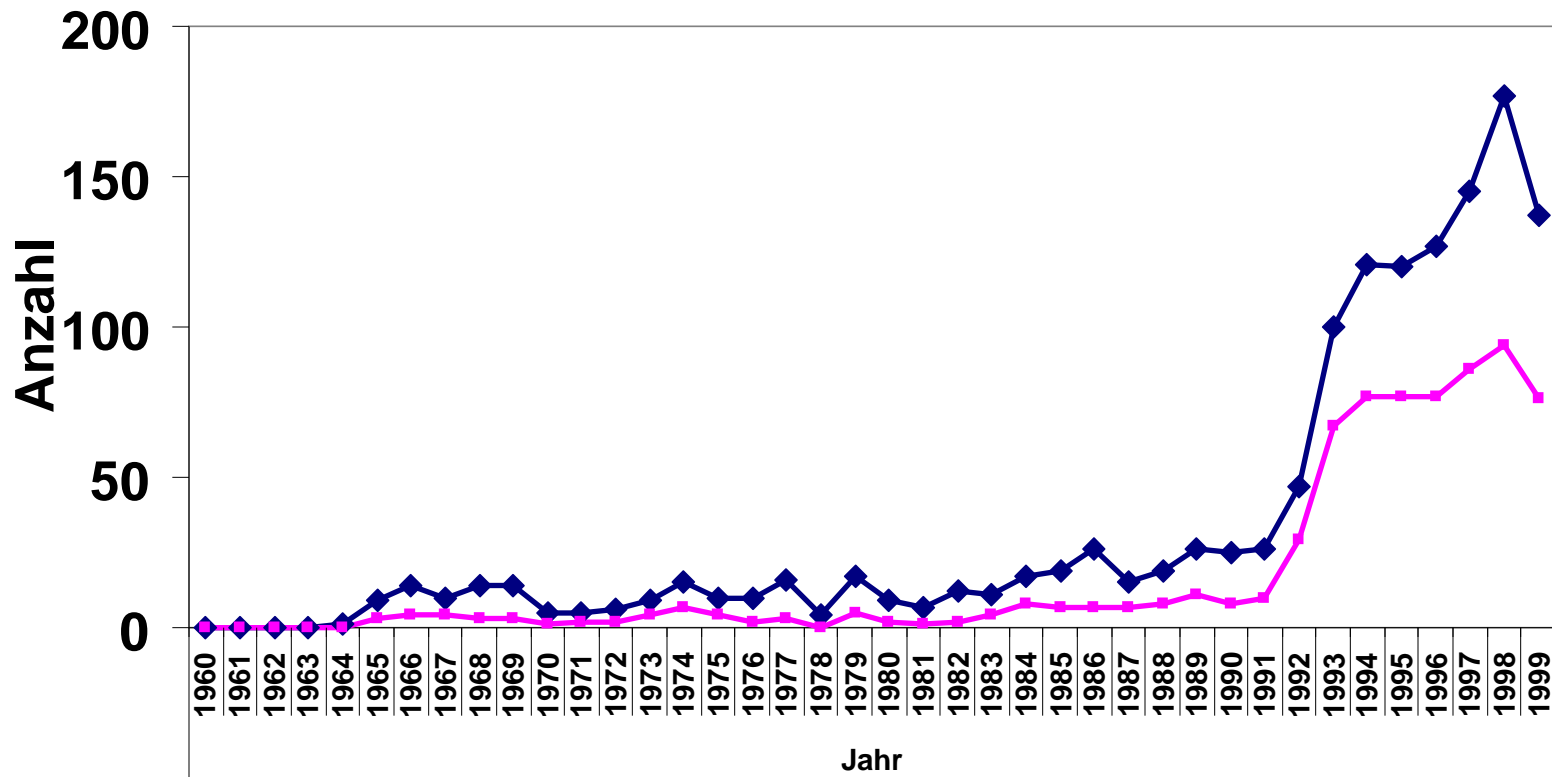
Zusätzlich hatte er eine zweite Gruppe mit 6 Hunden mit jeweils 3 Paar Inzisionen auf dem Rücken mit menschlichen Sputum infiziert, 3 von 18 Mesh-Wunden heilten nicht bei Polyester-Marlex, während mit PP alle 18 Wunden heilten gut.

Usher F. Hernia repair with knitted polypropylene mesh. Surg Gyn Obstet 1963;116:239-240.



Publikationen zu Meshes und Hernie Medline 1960-1999


Literaturauswertung 1960-1999



◆ Medline 1960-2000, Hernia + Mesh (n=1353)

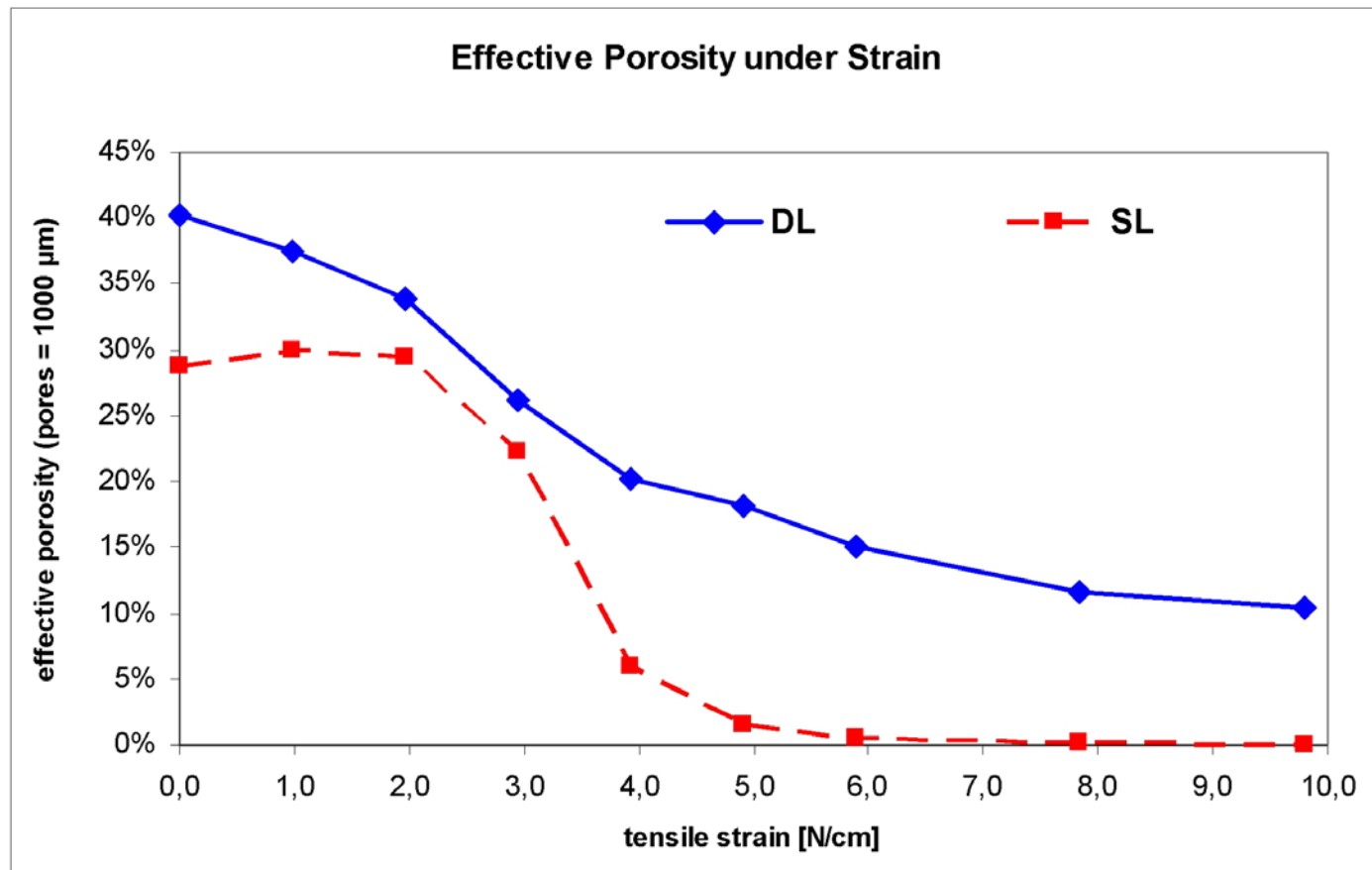
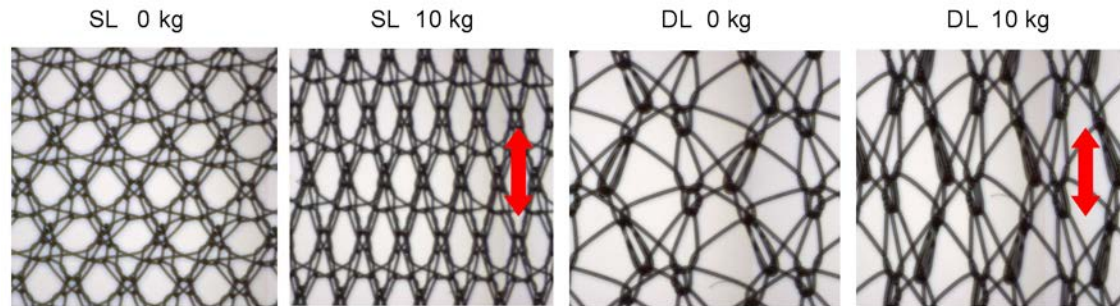
— Medline 1960-2000, inguinal Hernia + Mesh (n=707)

Einführung der Mesh-Techniken:

- ohne RCT
 - wenig Tier-Versuche
 - wenig Publikationen
 - aber in der Praxis überzeugend
- 
- Statt Bruchband heute Mesh-Op
-
- Es gibt einige Probleme mit Implantaten :
Schmerz, Degradation, Migration, Infektion, Rezidiv (z.T. nach Jahren!)
 - Daher weitere Optimierung der Implantate angezeigt:
Meshes der 3. Generation (biologisch aktiv)
 - **Wie lange sollen/wollen/können wir warten**, bis
mögliche RCT's eine erfolgte Verbesserung beweisen
(falls dies überhaupt möglich ist) ?



Veränderung der effektiven Porosität unter Belastung



Experimental Comparison of Monofil Light and Heavy Polypropylene Meshes: Less Weight Does Not Mean Less Biological Response

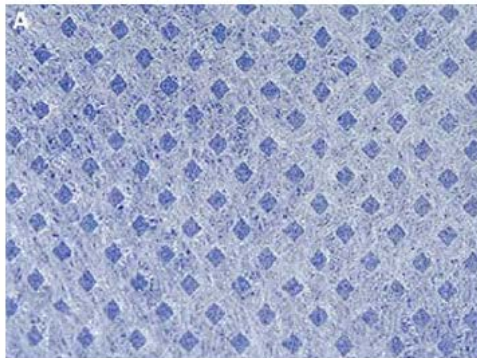
Dirk Weyhe, MD,¹ Inge Schmitz, PhD,² Orlin Belyaev, MD,¹ Robert Grabs,¹ Klaus-Michael Müller, MD,² Waldemar Uhl, MD,¹ Volker Zumtobel, MD¹

¹Department of Surgery, St. Josef Hospital, Ruhr University, Bochum, Germany

²Institute of Pathology, Bergmannsheil Hospital, Ruhr University, Bochum, Germany

World J Surg (2006) 30: 1586–1591

DOI: 10.1007/s00268-005-0601-0



Schlechtere
Biokompatibilität von
leichtgewichtig im Vergleich
zu schwergewichtig

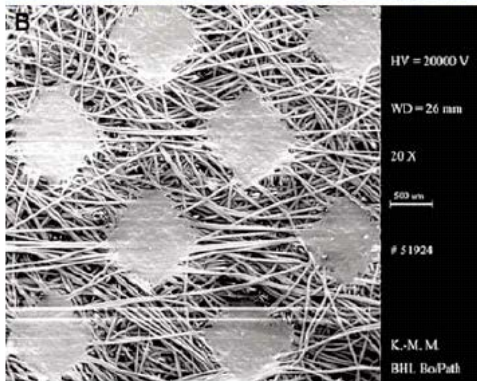
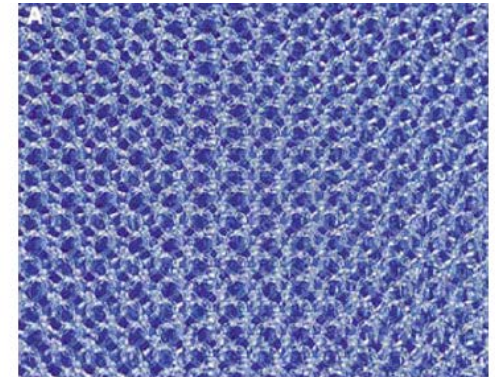


Figure 2. **A** Macroscopic view of a light polypropylene mesh (Biomesh NK2, Cousin Biotech). **B** Electron microscopic image (x20) of a light polypropylene mesh (Biomesh NK2, Cousin Biotech).



Entscheidend für die
Biokompatibilität ist die
Porengröße:
„effektive Porosität“

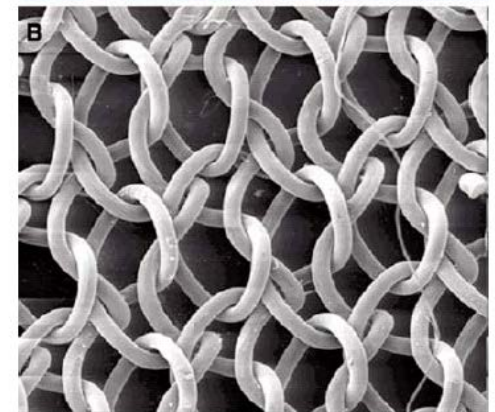
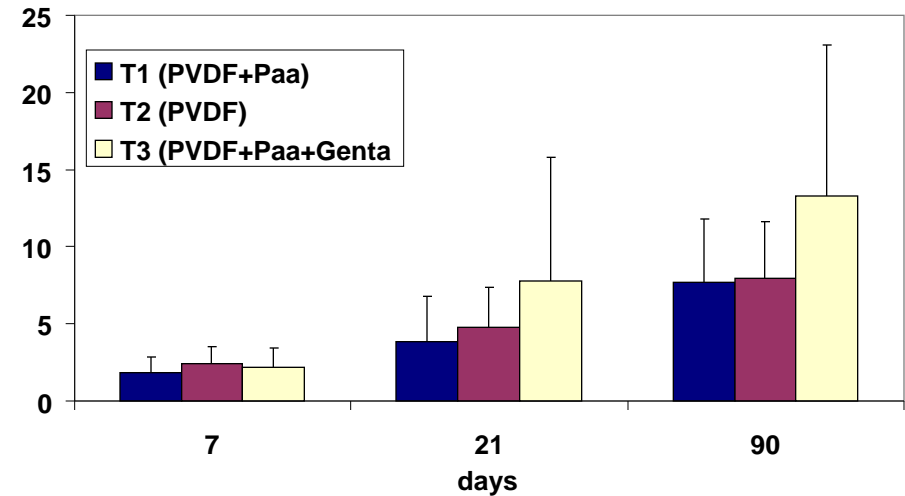


Figure 1. **A** Macroscopic view of a heavy polypropylene mesh (Marlex, BARD). **B** Electron microscopic image (x20) of a heavy polypropylene mesh (Marlex, BARD).

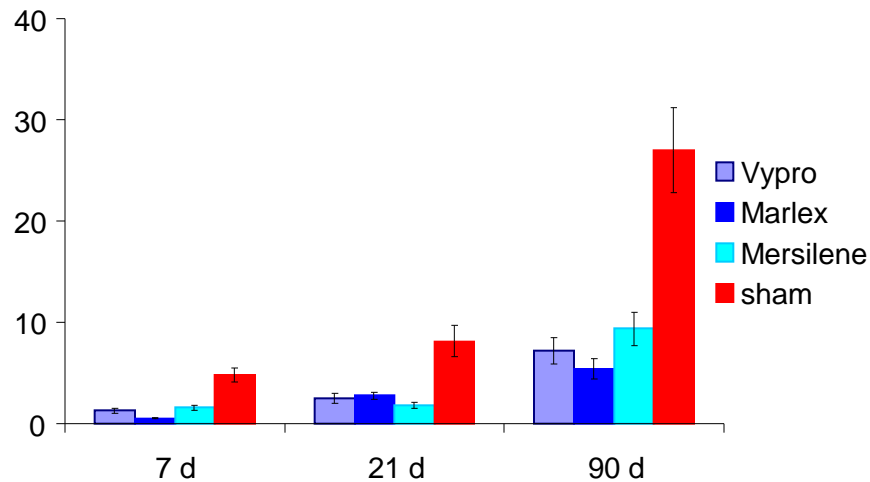


Gentamicin

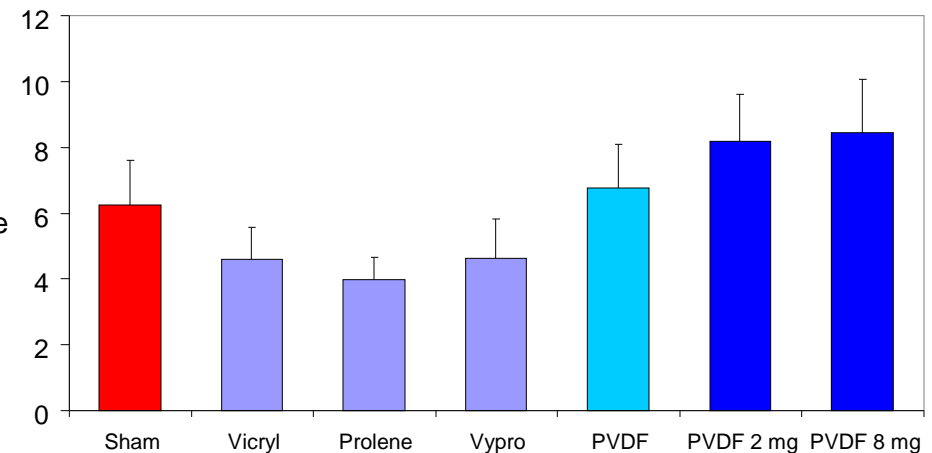
Kollagen I/III Ratio



collagen I/III ratio
mean +/- sem



coll I/III ratio F8 mice, 21 days



Qualitative Verbesserung der Narbe durch Gentamicin

Meshes für die Bauchwandhernie:

- „Flat mesh“
- „Tension free“

Meshes für den Beckenboden:

- Schmale Bänder
- Zug/Druckbelastung erwünscht

= unterschiedliches Anforderungsprofil !